

**И. П. АНОХИНА**

**Нейрохимические  
механизмы  
психических  
заболеваний**

• МЕДИЦИНА • 1975







**И. П. Анохина**

**НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ  
МЕХАНИЗМЫ  
ПСИХИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**



Издательство «Медицина» 1975



РЕФЕРАТ

Работа посвящена проблеме механизмов возникновения и течения некоторых психических заболеваний, в том числе шизофрении.

В монографии представлен анализ современных биохимических теорий патогенеза психозов.

Собственные исследования автора выполнены на основе последних данных науки о роли нейрохимических систем мозга в формировании и регуляции поведенческих актов, эмоциональных состояний и психической деятельности. Автором используется комплекс электрофизиологических, патофизиологических, психофармакологических и биохимических методов исследования психически больных.

Значительное место в работе занимает анализ нейрохимических и нейрофизиологических механизмов развития патологических состояний, возникающих у экспериментальных животных под влиянием психотомиметиков и в условиях стресса.

Оригинальный теоретический и методический подход позволил автору получить факты, по-новому освещающие патогенетические механизмы формирования и течения некоторых психических заболеваний.

Монография рассчитана на психиатров, невропатологов, нейрофизиологов, психофармакологов и биохимиков.

A  $\frac{51700-178}{039(01)-75}$  135-75



### ОПЕЧАТКА

В выходных данных цена указана ошибочно,  
следует читать 1 р. 24 к.

тор О. П. Зуборин  
ика Х. А. Степанов  
1975 г. Формат 6/8  
уч.-изд. 1. Бум. 100  
22 к. 6/8  
при 1000  
1000



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
Глава I. Эволюция взглядов на патогенез психических заболеваний . . . . .	7
Глава II. Современные представления о нейрохимической организации центральной нервной системы . . . . .	38
Глава III. Нейрохимические механизмы центрального действия психотомиметических веществ . . . . .	64
Нейрофармакологический анализ механизма центрального действия психотомиметиков . . . . .	73
Системное введение психотомиметиков . . . . .	74
Локальное введение психотомиметиков в различные отделы мозга . . . . .	78
Влияние ДЛК на активность отдельных нейронов ретикулярной формации среднего мозга и гиппокампа . . . . .	91
Обсуждение результатов нейрофармакологических исследований . . . . .	93
Особенности влияния психотомиметических препаратов на метаболизм и функции биогенных аминов . . . . .	110
Биохимические исследования . . . . .	110
Гистохимические исследования . . . . .	118
Обсуждение результатов биохимических и гистохимических исследований . . . . .	123
Общие принципы механизма центрального действия различных психотомиметиков . . . . .	128
Глава IV. Особенности реакций системы биогенных аминов мозга на экспериментальные стрессорные воздействия . . . . .	132
Глава V. Общие методические принципы исследования психически больных . . . . .	141
Глава VI. Нейрофармакологический анализ функционального состояния нейрохимических систем мозга у больных шизофренией . . . . .	149
Особенности функций нейрохимических систем мозга при различных типах и этапах течения шизофрении . . . . .	165
Исследование больных шизофренией с выраженными психотическими расстройствами на начальных этапах болезни . . . . .	168
Исследование больных шизофренией с выраженными дефицитарными расстройствами без признаков активного течения заболевания . . . . .	177
Исследование больных шизофренией при обострении психотических расстройств на фоне дефицитарной симптоматики . . . . .	185
	319



Обсуждение результатов исследований больных с различными типами и этапами течения шизофрении . . . . .	188
Особенности функций нейрохимических систем мозга при некоторых синдромах шизофрении . . . . .	193
Глава VII. Некоторые особенности метаболизма биогенных аминов у больных шизофренией . . . . .	242
Глава VIII. Основные нарушения нейрохимических процессов мозга у больных шизофренией . . . . .	248
Глава IX. Нейрофармакологический анализ функционального состояния центральных нейрохимических систем при реактивных состояниях . . . . .	257
Особенности функционирования нейрохимических систем мозга при различных типах и этапах течения реактивных состояний . . . . .	262
Особенности функционирования нейрохимических систем мозга при реактивном ступоре . . . . .	271
Глава X. Особенности метаболизма биогенных аминов при реактивных состояниях . . . . .	282
Глава XI. Нарушения нейрохимических процессов мозга при реактивных психозах . . . . .	287
Глава XII. Нейрохимические механизмы патогенеза психических заболеваний . . . . .	292
Литература . . . . .	307

*Анохина Ирина Петровна*

**Нейрохимические механизмы  
психических заболеваний**

Редактор Ю. А. Александровский

Художественный редактор С. Большакова Корректор О. П. Зубарева  
Техн. редактор В. С. Артамонова Переплет художника Х. А. Степановой

Сдано в набор 27/XI 1974 г. Подписано к печати 7/I 1975 г. Формат бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub> 10,0 печ. л. (условных 16,80 л.) 17,63 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Тираж 5000 экз. МН-77. Цена 1 р. 22 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.  
Заказ 1481. Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.



Памяти моего отца —  
**ПЕТРА КУЗЬМИЧА АНОХИНА** —  
посвящаю.

Автор

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Монография И. П. Анохиной посвящена одному из наиболее важных и сложных вопросов психиатрии — проблеме патогенеза психических расстройств. Представленные в ней материалы являются результатом систематических, целенаправленных и оригинальных исследований автором особенностей функций нейрохимических систем мозга при реактивных психозах и шизофрении.

В последнее время исследования нейрогуморальных механизмов возникновения психопатологических состояний значительно расширились. У нас в стране и за рубежом предлагаются новые гипотезы относительно патогенеза психозов, большинство из которых уделяет главное место нарушениям метаболизма биогенных аминов в организме. Однако до сих пор не создана достаточно обоснованная концепция биохимии психозов. Очевидно, это объясняется большими методическими трудностями изучения нейромедиаторных процессов в центральной нервной системе у человека, в частности, при психических заболеваниях.

И. П. Анохина в своей монографии дает обстоятельный критический разбор современной литературы, посвященной изучению нейрохимических механизмов развития психозов. На основе анализа существующих гипотез и мнений относительно особенностей нейрохимической организации центральной нервной системы, а также результатов собственных исследований И. П. Анохина развивает точку зрения о том, что в патогенезе психических заболеваний ведущую роль играют изменения центральных нейрохимических систем мозга.

Исследования И. П. Анохиной и сотрудников руководимой ею лаборатории психофармакологии Центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии имени В. П. Сербского, в которых использовался широкий круг современных клинико-экспериментальных и экспери-



ментальных методов, позволили выявить характерные нарушения нейрохимических механизмов мозга у больных реактивными психозами и шизофренией. При этом И. П. Анохина пытается связать определенные нейрохимические сдвиги в центральной нервной системе с различными типами и этапами течения психозов.

Следует отметить, что автор весьма удачно моделирует изучение некоторых сторон нейрохимических нарушений в экспериментах на животных. В частности, исследование особенностей функций систем биогенных аминов мозга в условиях экспериментально вызванного у животных стресса дало определенные факты для понимания патологии нейрохимических механизмов мозга при реактивных психозах. Изучение в эксперименте на животных центрального действия психотомиметиков — препаратов, вызывающих психотические состояния у людей, позволило подойти к лучшему пониманию нарушения нейрохимических процессов в центральной нервной системе при психотических состояниях.

Все сказанное свидетельствует о том, что монография И. П. Анохиной «Нейрохимические механизмы психических заболеваний», несомненно, представит интерес для широкого круга специалистов — психиатров, невропатологов, физиологов и психофармакологов.

Член-корреспондент АМН СССР  
профессор Г. В. Морозов



## ВВЕДЕНИЕ

Проблема патогенеза психических заболеваний остается одним из наиболее актуальных вопросов психиатрии. Достижения в ряде смежных областей медицинской науки: биохимии, нейрофизиологии, генетики и др. позволили значительно расширить исследования биологических основ психических заболеваний.

В последние годы все более формируется точка зрения, что развитие психопатологических состояний имеет связь с глубокими обменными нарушениями в организме и главным образом с изменением обмена биогенных аминов: катехоламинов и серотонина.

Не вызывает сомнений, что любое психическое заболевание в конечном счете есть результат нарушений функций центральной нервной системы. В то же время катехоламины и серотонин являются медиаторами нервных процессов и принимают непосредственное участие в деятельности центральной нервной системы.

Однако нейрохимические процессы мозга, в том числе и в системе биогенных аминов, не только отличаются от процессов в аналогичных системах на периферии организма, но и обладают выраженной автономностью, что в значительной мере определяется наличием гемато-энцефалического барьера.

Таким образом очевидна необходимость исследования при психических заболеваниях именно центральных нейрохимических процессов и особенно тех, в которых принимают участие биогенные амины.

Знание особенностей нарушений нейрохимических механизмов мозга при психических заболеваниях необходимо также для обоснованного использования в практике психофармакологических средств, для разработки методов патогенетической терапии психозов, в том числе для целенаправленного синтеза новых психотропных препаратов.

С другой стороны, изучение нейрохимических основ патогенеза психопатологических расстройств в определенной мере может расширить представления о механизмах регуляции психических функций, в частности, о роли ней-



рохимических систем мозга в физиологии и патологии психической деятельности.

В связи с этим в настоящей работе проводилось исследование нейрохимических процессов мозга при некоторых психических заболеваниях с учетом различных типов течения психозов, их стадий и синдромов.

Для анализа нейрохимических механизмов патогенеза психопатологических состояний использовалось также экспериментальное изучение принципов центрального действия психотомиметических препаратов и особенностей деятельности систем биогенных аминов мозга в условиях стресса.

Сопоставление результатов исследований психически больных с полученными экспериментальными фактами позволило нам составить некоторое представление об изменениях нейрохимических процессов мозга, играющих важную роль в патогенезе психических заболеваний.

#### ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНЫХ ТЕРМИНОВ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В КНИГЕ

ДЛК	— Диэтиламид лизергиновой кислоты
ДМФЭА	— Диметоксифенилэтиламин
МАО	— Моноаминоксидаза
КОМТ	— Катехолортометилтрансфераза
5-ОИУК	— 5-оксииндолуксусная кислота
ДОФА	— Диоксифенилаланин
5-ГТФ	— 5-гидрокситриптофан
ТНС	— Тетрагидроканнабинол
РФ	— Ретикулярная формация среднего мозга
АМТ	— Альфаметилтирозин
ПХФА	— Парахлорфенилаланин



## ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проблема патогенеза психических заболеваний и особенно шизофрении давно волнует исследователей.

Изучение этого вопроса проводилось и проводится в разных аспектах. Отдельные исследователи предлагают рассматривать природу психозов с позиций психологии и социологии, психодинамических и экзистенциальных теорий.

С другой стороны, ведутся многочисленные исследования с целью разработки генетической, вирусной, эндокринологической и иммунологической теорий психозов. Однако уже само количество различных теорий патогенеза психозов свидетельствует о том, что вопрос о причинах возникновения большинства психопатологических состояний еще далеко не решен.

Отечественные школы психиатров и физиологов сделали очень много в плане изучения высшей нервной деятельности при психических заболеваниях.

И. П. Павлов создал концепцию о характере нарушений нейродинамических процессов при шизофрении (1927), на основании которой строились многие теории патогенеза этого заболевания или отдельных его синдромов (А. Г. Иванов-Смоленский, 1933; Е. А. Попов, 1948).

Изучение природы нервных процессов с использованием современных технических возможностей и достижений биохимии, нейрофизиологии, психофармакологии, гистохимии и ряда других областей науки показало, что основой деятельности центральной нервной системы являются нейрохимические процессы.

Согласно современным представлениям сила, характер, локализация, подвижность основных нервных процессов — возбуждения и торможения — во многом зависят от функций сложных биохимических, медиаторных и ферментных систем мозга.



С другой стороны, общепризнанным является роль наследственного фактора в возникновении шизофрении. В то же время в последние годы значительно подкрепляется точка зрения, согласно которой каждое наследственно обусловленное нарушение есть первичное геноконтролируемое биохимическое расстройство (И. В. Шахматова-Павлова, 1966). И, наконец, возможность воспроизведения в эксперименте ряда психотических симптомов при приеме некоторых препаратов: диэтиламида лизергиновой кислоты, мескалина, буфотенина, псилоцибина, амфетамина и других также указывает на роль биохимических сдвигов в возникновении психопатологии. Поэтому в последние годы все больше внимания привлекают к себе исследования патогенеза психозов, основанные на поисках биохимических нарушений в организме.

Существует большая литература, посвященная изучению различных сторон обмена веществ у больных шизофренией. Мы остановимся только на тех фактах, которые дали возможность на их основе отдельным ученым построить оригинальные биологические теории патогенеза шизофрении.

Необходимо отметить, что в настоящее время аутоинтоксикационные теории патогенеза шизофрении являются наиболее распространенными, хотя и различными по своей научной обоснованности.

Однако, когда заходит речь о характере эндогенных сдвигов, обуславливающих аутоинтоксикацию, мнения ученых резко расходятся.

В основном можно выделить два направления в изучении аутоинтоксикационной природы психозов. Это, во-первых, исследование общетоксических свойств жидкостей организма больного — мочи, крови и спинномозговой жидкости и, во-вторых, попытка нахождения конкретных обменных нарушений при шизофрении и выделения определенных веществ, образующихся в организме, которые, воздействуя на центральную нервную систему, вызывают развитие психотического состояния.

Еще в 1929 г. Lazell и Prince показали, что головастики погибают быстрее в воде с примесью сыворотки крови больных шизофренией, чем с сывороткой здоровых.

Экспериментальные факты, свидетельствующие о токсических свойствах крови больных шизофренией, получили также В. А. Глазов (1965), Hoagland (1958), Kety (1967) и др.



Р. Н. Раппопорт и М. Е. Вартанян (1965) нашли, что при внесении сыворотки крови больных в питательную среду, окружающую фибропласты куриных эмбрионов, эта ткань подвергается дегенерации. На основе полученных фактов авторы приходят к заключению, что действующий фактор крови больных шизофренией представляет собой двухкомпонентную систему, состоящую из термолабильной и термостабильной частей.

Исходя из экспериментальных данных, М. Е. Вартанян (1969, 1972) делает вывод, что у больных различными формами шизофрении биологические жидкости имеют ряд особенностей, которые сводятся к трем группам факторов: 1) мембранотропные эффекты; 2) тормозящее действие на биологические процессы *in vivo* и *in vitro*; 3) иммунологические сдвиги. Не исключена вероятность, что эти эффекты имеют между собой причинно-следственную связь.

Особенно большое внимание М. Е. Вартанян уделяет мембранотропному повреждающему действию активного фактора сыворотки крови больных шизофренией, считая его возможной причиной других патологических отклонений: выхода лактатдегидрогеназы из клеток, интенсификации гликолитических процессов, возникновения иммунологических сдвигов и др.

Клинико-биологические корреляции позволили выявить, что мембранотропные феномены отражают интенсивность и степень выраженности патологических процессов при шизофрении.

Феномены тормозящего действия на биологические процессы обнаруживались главным образом у больных с непрерывной формой злокачественной шизофрении. М. Е. Вартанян полагает, что многие из этих особенностей, выявленные у больных шизофренией, являются генетически детерминированными.

Многочисленные факты, свидетельствующие о токсическом влиянии сыворотки крови больных шизофренией на центральную нервную систему, получены также при морфологических и гистохимических исследованиях.

Большой интерес представляет изучение изменений электрической активности мозга под влиянием сыворотки больных шизофренией, так как они отражают более тонкие функциональные сдвиги в центральной нервной системе (А. И. Ройтбак, Н. А. Саванели, 1967).

В. А. Файвышевский и А. В. Немцев (1964) исследовали особенности влияния сыворотки крови больных



периодической и «ядерной», наиболее злокачественно текущей, формами шизофрении на спонтанную электроэнцефалограмму и вызванные потенциалы коры и структур лимбической системы у кошек. Сыворотки вводились животным внутрь мозговых желудочков.

После введения животным сыворотки больных периодической шизофренией возникало замедление ритма ЭЭГ в корковых отведениях.

Действие сыворотки больных «ядерными» формами шизофрении было неодинаковым и во многом зависело от клинических вариантов заболевания.

Авторы обратили внимание на то, что под влиянием сыворотки крови больных «ядерной» шизофренией исчезала связь между электрической активностью отдельных участков коры, в первую очередь между зрительной корой и лимбической системой.

Сыворотка обеих групп больных шизофренией вызывала повышение амплитуд вызванных потенциалов. Было выявлено также возникновение нарушения связи между вызванными потенциалами гиппокампа, с одной стороны, и зрительной коры и амигдалы, — с другой.

Очевидно, нет необходимости приводить другие многочисленные работы, в которых изучались аналогичные свойства биологических жидкостей больных шизофренией. Все эти исследования с достаточной убедительностью указывают на наличие в жидкостях больных шизофренией веществ, способных нарушать функции различных биологических систем. Однако указанные работы оставляют совершенно неясным вопрос о характере токсических веществ, об источнике их происхождения, о времени появления их в организме больного и т. д.

В последние годы многие ученые вплотную занялись изучением характера и природы токсического фактора при шизофрении. Некоторые исследователи придерживаются точки зрения, что этот фактор белковой природы.

Интерес к изучению крови больных шизофренией повысился, когда Heath (1959) выделил из сыворотки больных токсический фактор белковой природы, названный им тараксеином.

После введения тараксеина у животных наблюдались изменения в электрической активности лимбической системы мозга и нарушения поведения. Введение этой глобулиновой фракции добровольцам вызывало симптомы, типичные для шизофрении.



Однако в дальнейшем изучение механизма психотропного действия тараксина показало, что он не сам непосредственно влияет на деятельность мозга, а, вероятно, нарушает окисление катехоламинов, вследствие чего образуется токсическое вещество, которое нарушает функциональную деятельность центральной нервной системы и вызывает психотическое состояние (Heath *et al.*, 1957).

Теми же авторами высказывается и другая гипотеза возможного механизма действия тараксина. Они выдвигают предположение, что тараксин повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера и тем самым обеспечивает доступ к мозгу амина, циркулирующего в крови, который и вызывает нарушение функций центральной нервной системы.

Нетрудно заметить, что обе эти гипотезы в конечном счете предполагают, что непосредственным токсическим фактором служат амины или продукты их обмена.

Используя метод фракционирования, описанный Heath, Melander и Martens (1958) также выделили из сыворотки крови больных шизофренией токсическое начало, которое по своему влиянию на поведение и ЭЭГ обезьян было идентично тараксину. Вместе с тем последующие неоднократные попытки других исследователей в различных странах выделить эту фракцию из сыворотки больных шизофренией и продемонстрировать ее токсическое начало окончились безуспешно.

В результате дальнейших исследований Heath (1969) пришел к предположению, что при шизофрении имеются иммунологические сдвиги в организме, в результате которых образуется патологический иммуноактивный флюоресцентный глобулин. Специфической особенностью этого глобулина является то, что он проникает в лимбические структуры, в частности в область перегородки, где нарушает процесс пейромединации, воздействуя на функции синапсов и олигоглиальных клеток. Патология же указанного отдела лимбической системы, по мнению автора, ведет к развитию психотического состояния.

С. Ф. Семенов (1961—1971) также приходит к заключению о важной роли в патогенезе шизофрении сложных иммунологических сдвигов. Наличие у больных шизофренией аллергии к пейрогормонам, в том числе к адреналину, по его мнению, может указывать на непосредственную связь этого феномена с развитием общей нейроаллергии, так как по существующим представлениям аллергические



процессы в тканях протекают с высвобождением адреналина и норадреналина.

Frohman (1967), изучавший белковый фактор крови больных шизофренией, пришел к выводу, что первичное действие токсического фактора состоит в избирательном повышении скорости прохождения аминокислот через клеточную мембрану. Это относится к триптофану, фенилаланину и глютаминовой аминокислоте.

Д. Д. Орловская с соавторами (1967) изучала непосредственное влияние сыворотки крови больных шизофренией на содержание катехоламинов в тканях мозга и на особенности стресс-реакций экспериментальных животных. Этой группой исследователей установлено, что, в отличие от сыворотки здоровых, которая вызывает в мозге повышение содержания адреналина, сыворотка некоторых больных вызывает повышение содержания норадреналина.

Наиболее высокое содержание норадреналина в гипоталамусе обнаружено при введении сыворотки больных периодической и параноидной формами шизофрении, находившихся в остром психотическом состоянии. Полное отсутствие изменений содержания норадреналина отмечалось при введении сыворотки больных с злокачественным течением шизофрении.

Таким образом, при переходе от простой констатации наличия токсического фактора в жидкостях больных шизофренией (в первую очередь в крови) к изучению его природы и механизма патологического воздействия все больше факторов свидетельствует о том, что белковые вещества являются лишь промежуточными факторами, «переносчиками», которые способствуют токсическому действию веществ, имеющих отношение к обмену и функциям биогенных аминов.

Особенности обмена ароматических аминокислот при шизофрении уже давно привлекали к себе внимание исследователей. Более 20 лет изучает обнаруженную им «ароматурию», или «ароматемию», при шизофрении И. А. Полищук (1967). И. А. Полищук считает, что их наличие при шизофрении обусловлено недостаточной активностью сопутствующих ферментов и что «ядерная» шизофрения по своей сущности может быть отнесена к классу энзимопатий.

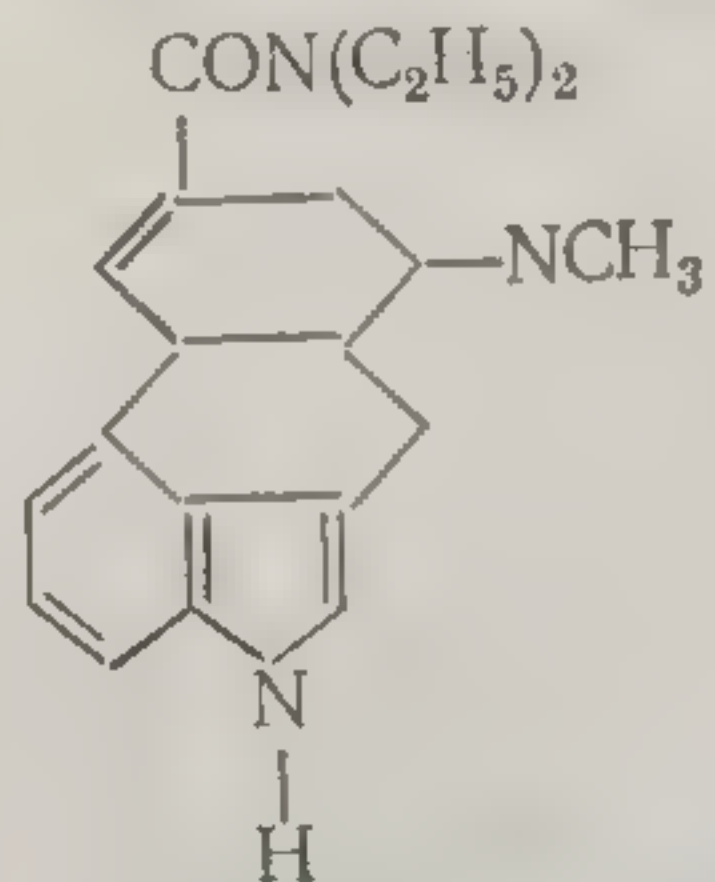
Итальянский психиатр Buscaino предложил аминокислотную теорию патогенеза шизофрении (1957, 1958).



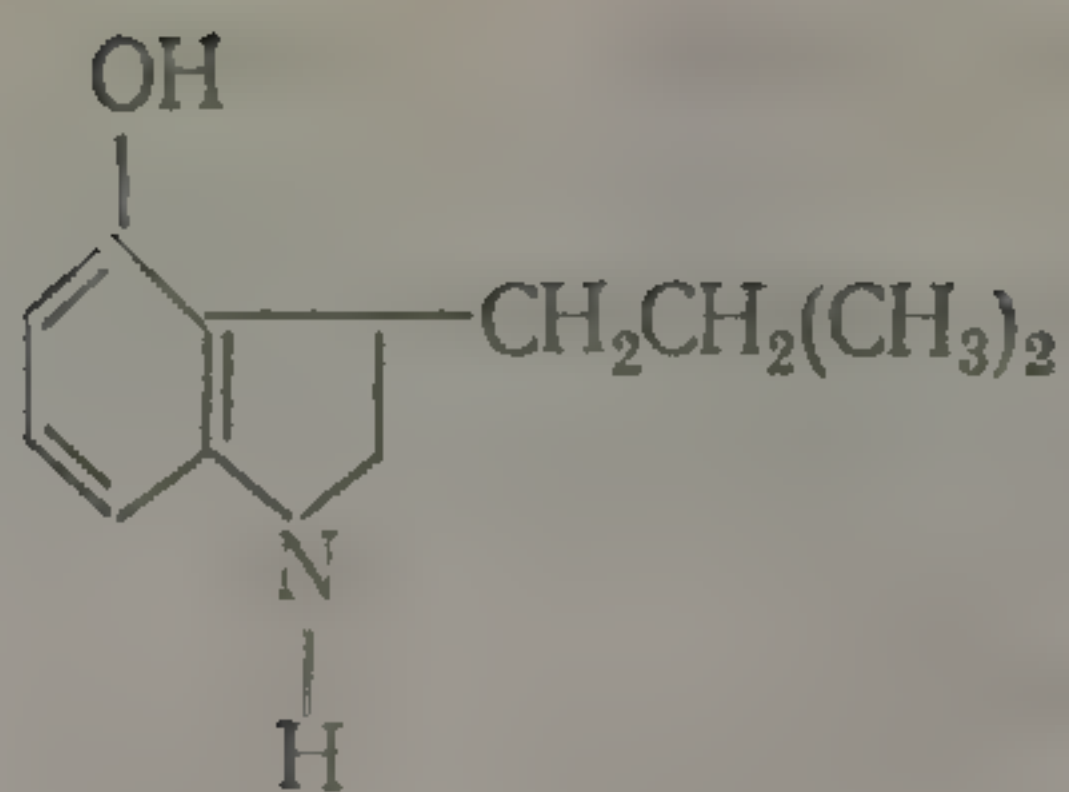
При дальнейшей разработке этой точки зрения Buscaino (1958) особое внимание уделил токсическому воздействию веществ пидольной группы. В подтверждение этой концепции Brune и Psheidt (1961) установили, что у больных шизофренией выделение пидольных образований повышено, причем при ухудшении состояния количество их увеличивается, а при улучшении — уменьшается. Увеличение экскреции пидольных соединений с мочой у больных шизофренией по сравнению со здоровыми выявили также Bertler с соавторами (1963), Ilca (1966), Heller (1966) и др. Все эти исследователи обращают внимание не только на количественное изменение выделения пидольных продуктов при шизофрении, но и на их качественное отличие.

Однако все эти работы не дали достаточно убедительных фактов, подтверждающих, что именно пидольные продукты являются причиной возникновения психотических состояний, так как изменение обмена ароматических аминокислот может носить вторичный характер и встречаться при ряде других заболеваний.

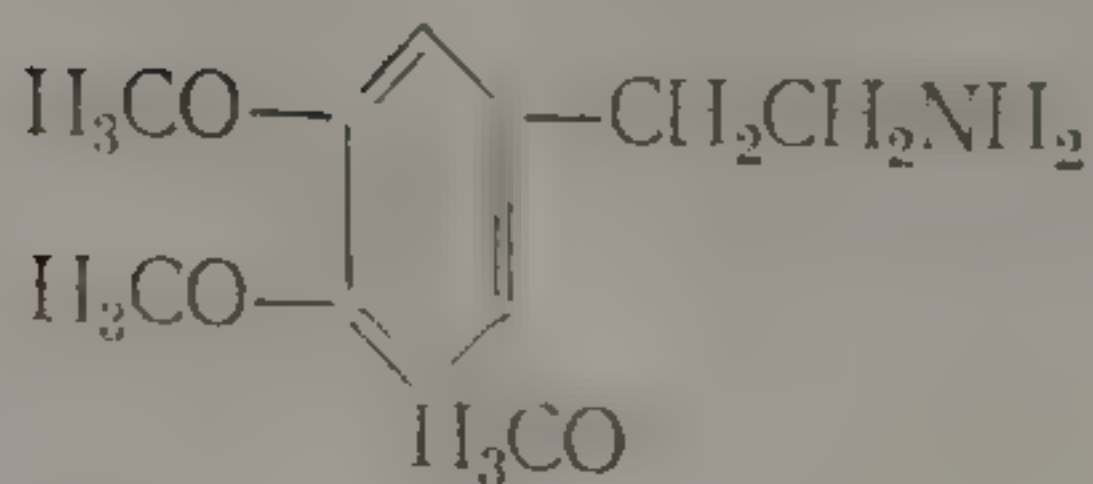
Большой прогресс в изучении патогенеза психозов внесло исследование механизма действия психотомиметических веществ. В настоящее время в группу психотомиметиков включают определенные вещества различной химической природы, которые при приеме в небольших дозах вызывают развитие выраженного психоза. К ним относятся мескалин, ДЛК, псилоцибин, псилоцин, гармин, буфотенин, сернил, фенамин (амфетамин), гашиш (марихуана) и ряд других. Ниже представлены химические формулы основных психотомиметиков:



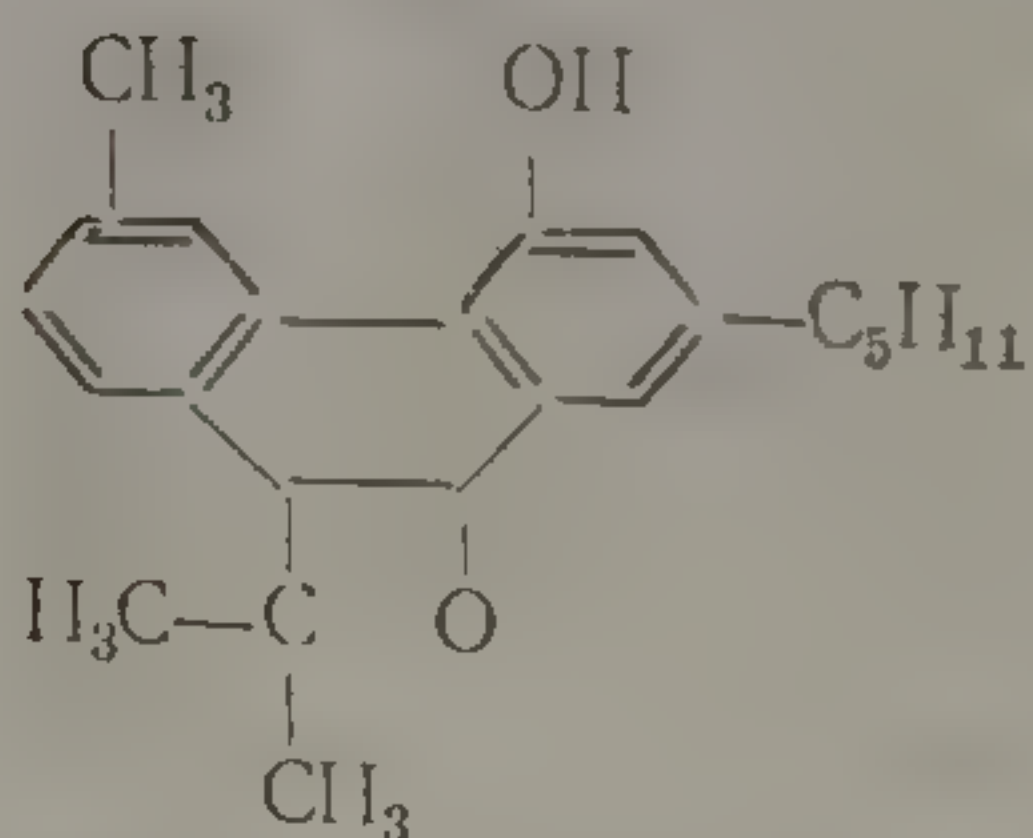




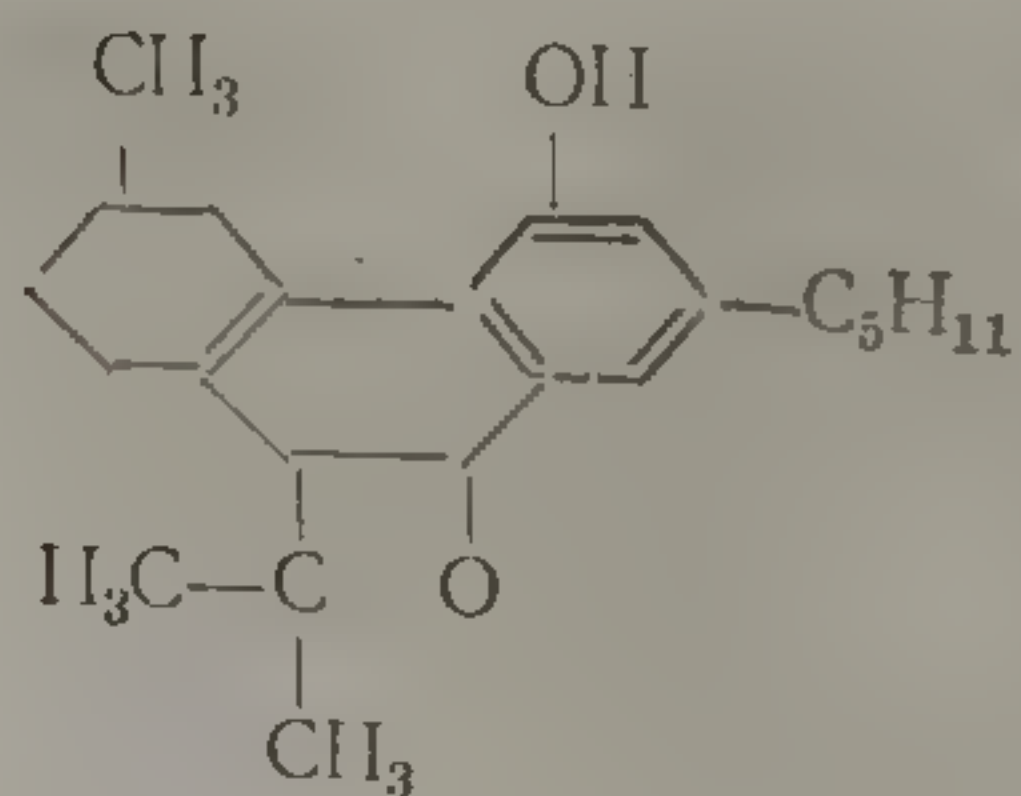
Псилоцин



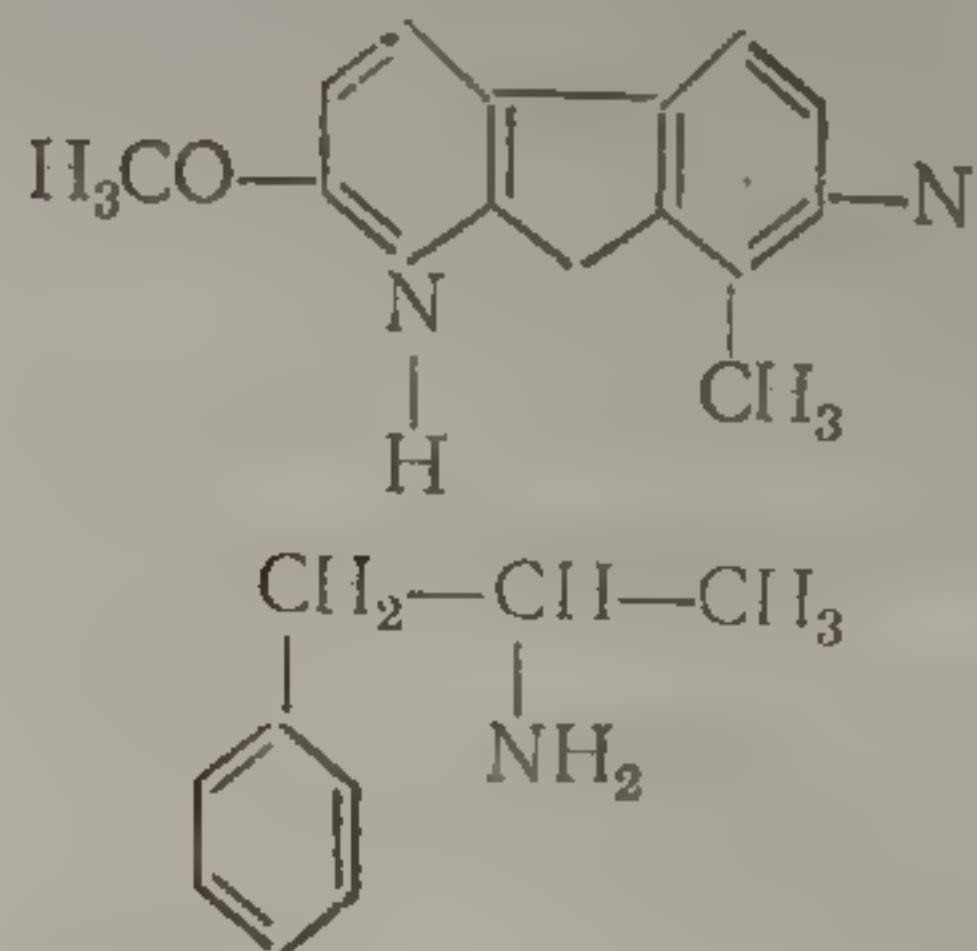
Мескалин



Каннабинол



Тетрагидроканнабинол



Гармин

Фенамин

Уже сам факт возможности воспроизведения психотических симптомов при помощи приема соответствующих химических препаратов указывает на значительную роль биохимических и нейрохимических сдвигов в патогенезе психопатологических состояний.

Использование психотомиметиков с экспериментальной целью позволяет более детально изучить нарушения био-



химических процессов, дает возможность проводить соответствующие опыты на животных и исследовать интимные механизмы функций центральной нервной системы при экспериментальных психотических состояниях.

Первое научное исследование психотомиметического вещества, полученного из мексиканского кактуса, выполнено Lewin в конце прошлого века. Lewin назвал выделенный им алкалоид мескалином. Синтез мескалина был осуществлен в 1919 г.

Уже в 1927 г. появилась монография Beringer, в которой подробно излагаются психические изменения, возникающие при использовании мескалина.

Наиболее широкое и систематическое изучение психотомиметических веществ началось лишь после открытия ДЛК. В 1943 г. швейцарский химик Hoffmann, получивший ДЛК и изучавший его свойства, случайно вдохнул небольшое количество вещества, после чего у него возникли расстройства восприятия, психосенсорные нарушения и ряд других психических расстройств.

Дальнейшее изучение показало, что после введения 50—100 гамм ДЛК довольно быстро развиваются различные расстройства восприятия: изменение окраски и формы предметов, зрительные иллюзии и галлюцинации, иногда псевдогаллюцинации. Возникают гиперacusия и слуховые галлюцинации. Сравнительно часто отмечаются вкусовые и тактильные иллюзии и галлюцинации.

ДЛК нарушает восприятие времени, которое по субъективным ощущениям может как ускоряться, так и замедляться.

Метаморфозы, нарушения схемы тела и стоящие близко к ним явления дереализации и деперсонализации — одни из наиболее частых проявлений интоксикации ДЛК.

Типичны также нарушения мышления: замедляется течение мыслей вплоть до полной их остановки и нарушается способность ими управлять. Наряду с этим может наблюдаться ускорение течения мыслей, особая их ясность. Ассоциации становятся неожиданными, непонятными, появляются неологизмы. Наблюдается нарушение мимики. Может развиваться чувство отгороженности от внешнего мира (Г. В. Столяров, 1964; Unger, 1963; Thuillier, 1964). Cohen с соавторами (1959, 1964) описывают развитие под влиянием ДЛК острых параноидных реакций, состояния тревоги, страха, психотических депрессий, «шизофреноподобных» реакций. Психопатологические состояния подоб-



ного типа возникают и при использовании других психотомиметиков, в частности мескалина.

Характер психотической картины, развивающейся в ответ на введение мескалина и ДЛК, по наблюдению ряда авторов, во многом зависит не только от характера и дозы препарата, но и от индивидуальных особенностей личности, эмоционального состояния испытуемого в обстановке эксперимента и т. д. (Munoz, Marconi, 1966).

Roubicek (1967) отмечает, что малые дозы ДЛК подчеркивают характерные черты личности, делают их карикатурными, а большие вызывают различные по своей картине развернутые психотические реакции, формирование которых также во многом зависит от исходного состояния испытуемого в день исследования.

Среда и общие условия эксперимента, по его наблюдениям, также играют большую роль. Самые выраженные параноидные реакции и состояние страха получены при проведении опыта в темноте и одиночестве. С другой стороны, присутствие близких, родных, наоборот, действует благотворно. К аналогичным выводам пришел Smythies (1966).

В литературе описаны затяжные психотические реакции у здоровых в ответ на однократное и повторное введение мескалина и ДЛК. Однако такие пролонгированные реакции наиболее типичны для психически больных (Cohen e. a., 1960, 1964).

Препарат, впервые примененный в хирургии как аналгетик — сернил — вызывает изменения психики, напоминающие шизофрению: безразличие к окружающему, нарушение мышления, эхололии, персеверации, стереотипии, негативизм, восковую гибкость и т. д. (В. М. Банщиков, Г. В. Столяров, 1963; Luby e. a., 1959).

Не только общность симптомов, вызываемых различными психотомиметиками, свидетельствует о сходстве их действия. Отмечается также развитие перекрестной толерантности к различным веществам. Можно допустить, что это свидетельствует об общности механизма действия психотомиметических веществ, об их влиянии на одни и те же биохимические процессы и нервные структуры (Smythies, 1963, 1966, 1967).

В литературе часто обсуждается вопрос, можно ли считать, что «модельные психозы», вызываемые психотомиметиком, похожи на шизофрению, или же они носят характер экзогенных психотических реакций.



Большинство исследователей склоняются к мнению, что симптомы, вызываемые ДЛК, сходны с теми, которые наблюдаются в острых стадиях шизофрении (Rinkel, 1956, 1969; Smythies, 1963, 1966, 1967).

В ответ на возражения ряда авторов, что «модельные» психозы больше напоминают экзогенный тип реакций, Smythies (1963, 1966) напоминает, что психотические симптомы в этих случаях во многом зависят от состояния испытуемого и обстановки эксперимента и что в некоторых условиях возникает картина, неотличимая от психических расстройств при шизофрении.

Следует подчеркнуть, что с точки зрения общей психопатологии высказывается мнение о том, что полное противопоставление экзогенных и эндогенных психозов неправомерно (В. А. Гиляровский, 1946; С. Ф. Семенов, 1965, и др.). С. Ф. Семенов подчеркивает, что в зависимости от разных условий экзогенные психозы могут принимать затяжное течение с шизофреноподобной симптоматикой, в то время как при шизофрении могут возникать картины, более характерные для экзогенных психозов.

Hoffer и Osmond (1964) указывают, что модель не может быть точным воспроизведением оригинала, но что между «модельными» психозами и шизофренией больше сходства, чем различий.

Сходство между психопатологическими проявлениями шизофрении и экспериментальными психозами подтверждают и опыты, во время которых врачам-психиатрам предлагали на основании исследования и беседы с больным решить, страдает он шизофренией или принял одно из психотропных средств. Нередко ответ был ошибочным (Hollister, 1962). Показательно также и то, что «модельные» психозы купируются теми же препаратами, которыми лечится шизофрения (Г. В. Столяров, 1964).

Несмотря на различную трактовку наблюдаемых фактов, все авторы сходятся во мнении, что изучение механизма действия психотомиметиков на биохимические и первичные процессы может оказать существенную помощь в исследовании патогенеза психотических состояний. Не случайно поэтому большинство современных теорий патогенеза шизофрении строится не только на изучении биохимических, электрофизиологических, иммунологических, гистологических и других особенностей больных шизофренией, но и на сопоставлении их с изменениями, возникающими под влиянием психотомиметических веществ.



Smythies (1963) считает, что, узнав химические механизмы, при помощи которых психотомиметики воздействуют на известные химические структуры, вызывая характерный эффект, мы будем знать биохимические механизмы лежащие в основе некоторых форм психозов.

В 1952 г. Osmond и Smythies в результате изучения действия мескалина высказали гипотезу патогенеза шизофрении, основанную на предположении о нарушении обмена адреналина при этом заболевании. Эта гипотеза послужила началом интенсивных работ многих лабораторий по изучению функций биогенных аминов при психозах.

Основываясь на сходстве химической формулы адреналина и мескалина, авторы предположили, что шизофрения может быть вызвана сдвигом в обмене адреналина и образованием эндогенного мескалинподобного вещества (условно названного ими М-веществом).

В дальнейшем эта концепция была поддержана Hoffer (1954, 1957, 1959). Совместно с Osmond, Smythies (1952) Hoffer (1954, 1962) обнаружил, что продукты метаболизма адреналина — адрепохром и адреполютин обладают психотомиметическими свойствами. Авторы высказали гипотезу, что основным дефектом при шизофрении является нарушение адреналового метаболизма, ведущее к образованию избытка адрепохрома и, возможно, адреполютина.

Определенную роль в образовании адрепохрома из адреналина играет церулоплазмин — медьсодержащий белок плазмы и другой, связанный с ним белок — тараксенин.

Согласно данным Hoffer (1959), введение адрепохрома психически здоровым лицам вызывает у них нарушения восприятия, мышления и эмоциональных реакций, напоминающие нарушения, наблюдаемые в начальной стадии шизофрении.

Однако психотомиметическое действие адрепохрома не подтверждено рядом исследователей.

Так, например, Schwarz с соавторами (1956) не отметили психических нарушений ни у одного из здоровых испытуемых, получавших адрепохром.

Авторы адрепохромной теории шизофрении объясняют неудачи экспериментов очень большой трудностью выделения адрепохрома и нестабильностью этого соединения.

Точка зрения Hoffer и Osmond основана на том, что адрепохром и адреполютин являются метаболитами адреналина. Их гипотеза предполагает наличие в организме так называемого хинонидного пути обмена адреналина,



в цепи которого образуются адренохром и адренолютин. Хипондний путь превращения адреналина наряду с другими путями его распада *in vitro* был продемонстрирован Szara (1958). Не все исследователи признают наличие этого типа метаболизма катехоламинов в организме.

А. М. Утевский и его последователи (1954, 1964) считают, что хипондний путь обмена адреналина является одним из видов его превращения в организме. Hoffer (1959), используя флюоресцентную методику, обнаружил в крови здоровых и психически больных адренохром или родственное ему вещество. Причем в спинномозговой жидкости больных шизофренией содержится адренохрома в 2 раза больше, чем в плазме, тогда как в норме эти величины равноценны. Необходимо отметить, что попытки ряда исследователей подтвердить данные Hoffer и обнаружить адренохром в крови больных шизофренией не увенчались успехом (Feldstein *et al.*, 1959).

Hoffer и Osmond (1959) обратили внимание на то, что прием ДЛК здоровыми испытуемыми вызывает у них повышение уровня адренохрома в плазме, что соответствует развитию психотического состояния. Было также установлено, что после введения ДЛК повышается и уровень адреналина, а также тех ферментов, которые ведают его метаболизмом по хипондиному пути, что может вести к образованию адренохрома. Эти факты Hoffer и Osmond считают доказательством того, что «модельный» психоз также возникает вследствие нарушения обмена адреналина и образования адренохрома. Рядом исследователей производились эксперименты, ставившие своей задачей выявление взаимосвязи эффекта ДЛК с нарушением обмена катехоламинов<sup>1</sup>. При клиническом исследовании было отмечено, что состояние «стресса», сопровождающееся повышением содержания в крови норадреналина, облегчает возникновение ДЛК-психоза, который в этих случаях может быть вызван меньшими дозами препарата (Г. В. Столяров, 1964; Fisher, 1954). Введение адренохрома и адренолютина после приема небольших доз ДЛК, которые сами по себе не вызывали психических нарушений, вело к развитию выраженных психотических расстройств; Sandison (1966) обратил внимание, что амфетамин и амфетаминоподобные

<sup>1</sup> Более подробно анализ сведений о влиянии ДЛК на функции центральной нервной системы приводится в главе, посвященной изучению механизма действия психотомиметиков.



вещества могут вновь вызвать появление психотических симптомов через много дней и недель после однократного введения ДЛК.

Многие авторы связывают действие психодизлентиков с влиянием на обмен адреналина.

Rinkel (1969) отмечает, что ДЛК вызывает повышение тонуса адренергической системы, а также высказывает предположение о связи лизергинового психоза с расстройством адреналового цикла.

Учитывая чрезвычайно малые дозы, в которых ДЛК оказывает действие, многие авторы считают единственно возможным его влияние на ферментные системы, в том числе, возможно, и на участвующие в метаболизме катехоламины (Rinkel e. a., 1956; Saunders, 1959).

Smythies (1963, 1966) пошел другим путем в поисках возможных отклонений катехоламинового обмена при шизофрении. Он обратил внимание, что, по данным Axelrod и Tomchick (1959), основной путь метаболизма адреналина в организме — это процесс О-метилирования. Harley-Mason с соавторами (1958) показали также, что в процессе метилирования адреналина могут образовываться мескалиноподобные вещества. Рассматривая химическую структуру некоторых психотомиметиков, Smythies (1963, 1966) пришел к выводу, что большинство из них является продуктами метилирования биогенных аминов — допамина и триптамина. Основываясь на этих фактах, он предположил, что при шизофрении может быть нарушен процесс метилирования, что ведет к образованию в организме токсических продуктов с психотомиметическим действием. Smythies отмечал, что таким продуктом может быть вещество, подобное 3,4-диметоксифенилэтиламину — ДМФЭА.

Kety с соавторами (1967) назначили больным хронической шизофренией большие дозы L-метионина, играющего роль переносчика метильных групп. У некоторых больных состояние улучшилось.

С этой же целью Hoffer и Osmond (1962) применяли никотиновую кислоту и пикотинамид и получили хорошие результаты у ряда больных шизофренией, в том числе безуспешно лечившихся инсулином и электросудорожной терапией. Эти же авторы получили, по их сообщению, аналогичный эффект при использовании больших доз (10—20 г в день) аскорбиновой кислоты, которая, как известно, препятствует окислению адреналина в адренехром.



В 1962 г. Friedhoff и Wan Winkle обнаружили в моче больных на ранних этапах шизофрении продукт метилирования катехоламинов — ДМФЭА, который, по их наблюдениям, в моче здоровых отсутствует.

В дальнейшем некоторые авторы (Kety, 1967), используя хроматографический метод, обнаружили в моче большинства исследованных больных шизофренией «розовое пятно», напоминающее ДМФЭА.

Указанные факты, по мнению исследователей, подтверждают гипотезу о нарушении процесса метилирования катехоламинов при шизофрении, вследствие чего возможно образование эндогенных психотомиметических продуктов. Однако несмотря на то, что Friedhoff, Wan Winkle (1962) и Kety (1967) констатировали значительные изменения поведения у животных при введении им ДМФЭА, многие ученые не смогли повторно воспроизвести этот эффект в экспериментах на людях и на животных. По мнению Friedhoff (1963), неудачные результаты обусловлены тем, что ДМФЭА в организме быстро разрушается моноаминоксидазой — МАО. Однако необходимо отметить, что многочисленные исследования других авторов показали, что «розовое пятно» может обнаруживаться и в моче здоровых лиц, в то время как при шизофрении оно непостоянно, что привело к точке зрения о неспецифичности этого компонента для шизофрении.

Подводя итог многолетних исследований ДМФЭА, Friedhoff (1969) обращает внимание на то, что авторы, которые не находили «розового пятна» у больных шизофренией или обнаруживали его у здоровых, использовали методы, отличающиеся от предложенных Friedhoff. По мнению Friedhoff, эти методы не обладали строгой специфичностью. Кроме того, он указывает, что многие авторы исследовали неоднократно леченных хронически больных, в то время как сам Friedhoff проводил изучение больных шизофренией в остром психотическом состоянии, не получавших никакой терапии.

В дальнейшем Friedhoff сконцентрировал внимание на изучении продукта окислительного дезаминирования ДМФЭА — 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты. На основании того, что Friedhoff (1969) обнаружил этот метаболит как у психически больных, так и у здоровых, а ДМФЭА — только у больных шизофренией, он делает вывод, что при шизофрении нарушен метаболизм ДМФЭА и поэтому он выводится с мочой неизмененным.



Wagner, Cirillo с соавторами (1966) нашли, что в тканях больных шизофренией повышена активность катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) — фермента, обеспечивающего метилирование. С другой стороны, Kety (1967) показал, что прием метионина может вызвать обострение при шизофрении, что свидетельствует о недостаточности его метаболизма.

В дальнейшем была выполнена серия исследований, главным образом в лаборатории Himwich (Bertler с. а., 1965; Himwich, 1969; Boulton, 1971), с использованием нагрузки больных шизофренией метионином, триптофаном, цистеином, битаином и их комбинациями с ингибиторами МАО. Первоначальное изучение в этих экспериментах выделения триптамина с мочой не выявило разницы между здоровыми и больными шизофренией. Но проведение более длительных и детальных исследований при шизофрении позволило обнаружить периодические увеличения содержания триптамина в моче, которые коррелировали с обострением процесса. Нагрузки упомянутыми аминокислотами несколько увеличивали выделение их метаболитов, но не изменяли психического состояния больных.

Однако добавление ингибиторов МАО принципиально меняло картину: в этих случаях, как правило, наблюдалось отчетливое обострение психотического состояния, что первоначально сопровождалось увеличением экскреции индоламинов с мочой, которое сменялось падением их выделения, совпадавшим с еще более значительным ухудшением состояния.

На основании этих фактов Himwich с соавторами (1969) приходят к заключению, что для образования «эндогенного психотомиметика» необходимо наличие метильной группы в комбинации с недостаточностью МАО.

А. М. Утевским и А. М. Бару (1964) выдвигается предложение о перенесении «центра тяжести» в проблеме патогенеза шизофрении с изучения обмена основных нейрогормонов — адреналина и норадреналина на исследование их предшественника — дофамина (схема 1).

Наиболее детально разработали «дофаминовую» концепцию психозов Stein и Wise (1971). Согласно их представлениям при шизофрении, а возможно и при других психозах, имеется генетически обусловленная недостаточность фермента дофамин-β-гидроксилазы. В этом случае в организме при недостатке синтеза норадреналина накапливается дофамин, который также функционирует как



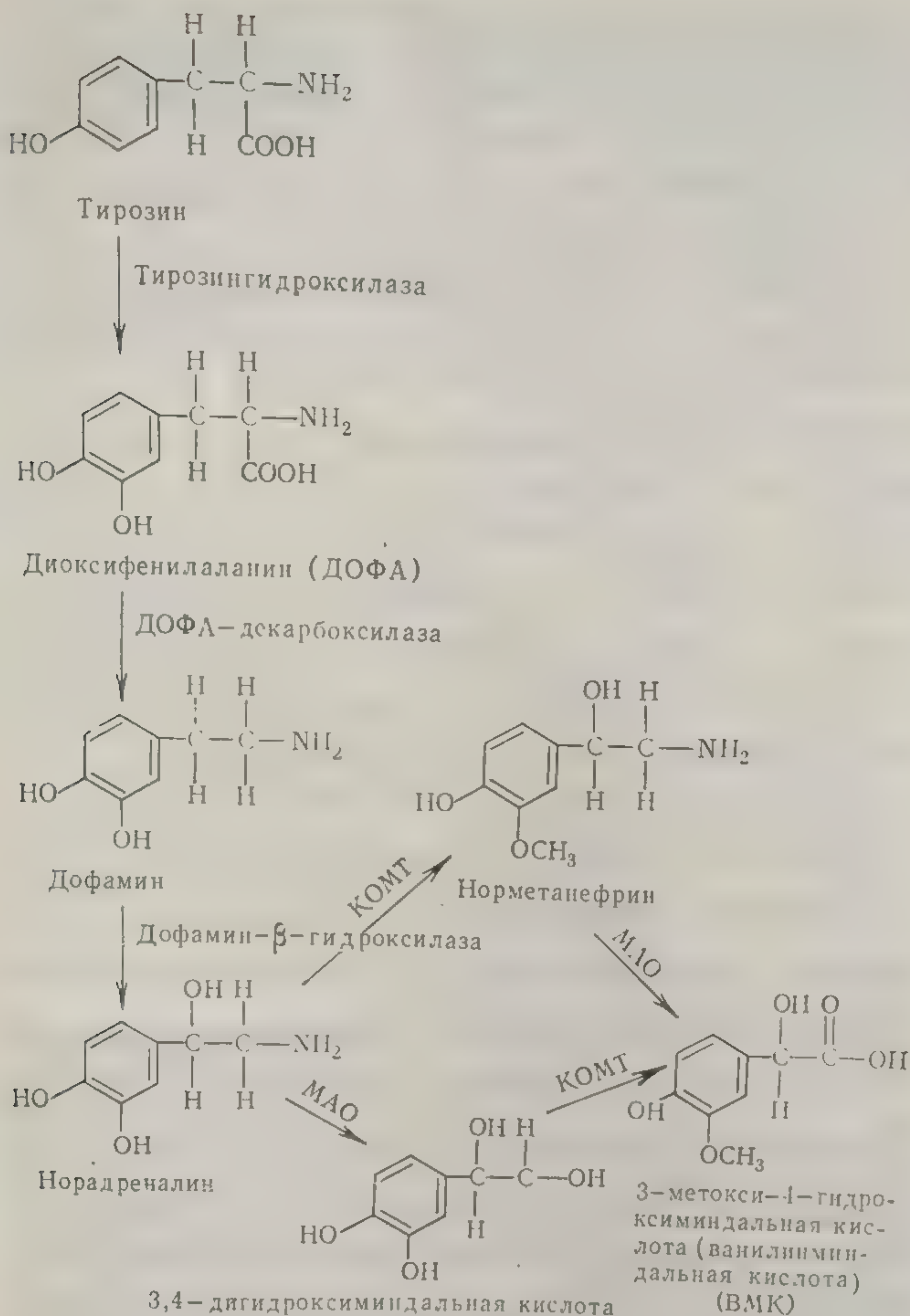


Схема 1. Принципиальная схема синтеза и основных путей метаболизма норадреналина.

нейромедиатор. При его разрушении образуется 6-гидрокси-дофамин — эндогенный токсический метаболит.

Авторы предполагают, что целенаправленное поведение контролируется специфической системой мозга, состоящей из порадренергических нейронов, которые распо-



ложены в стволе мозга, а их аксоны образуют норадренергические синапсы в гипоталамусе, лимбической системе и фронтальной коре. Введение 6-гидроксидофамина значительно нарушает целенаправленное поведение животных, влияя, по мнению Stein, на описанную систему.

Экспериментальные факты свидетельствуют, что действию 6-гидроксидофамина подвергаются только катехоламинсодержащие нейроны и гораздо более истощается норадреналин, чем дофамин. Авторы предполагают, что эндогенное образование этого вещества может вызвать симптомы шизофрении.

Одним из подтверждений своей точки зрения Stein и Wise считают обнаружение в поте больных шизофренией вещества с запахом, которое может образовываться из 5-гидроксидофамина.

Stein полагает, что терапевтический эффект хлорпромазина и других нейролептиков обусловлен блокадой обратной аккумуляции нейронами 6-гидроксидофамина.

В связи с широким исследованием механизма действия психотомиметиков появилась еще одна гипотеза патогенеза шизофрении, объясняющая возникновение психоза нарушением обмена серотонина.

В 40-х годах нашего столетия независимо друг от друга Erspamer и Rapport, Green, Page выделили вещество, обладающее свойством вызывать сокращение гладкой мускулатуры и повышать тонус сосудов, которое последними авторами было названо серотонином.

В 1951 г. это вещество было синтезировано, что послужило толчком для исследования его свойств. Было установлено, что серотонин (5-гидрокситриптами) синтезируется в организме из триптофана. Одним из конечных продуктов его метаболизма является 5-оксиндолуксусная кислота — 5-ОИУК, которая выделяется с мочой. Принципиальная схема синтеза и метаболизма серотонина в организме представлена на схеме 2.

Характер распределения серотонина в мозге, чувствительность некоторых нервных структур к его действию позволили предположить, что он играет существенную роль в деятельности мозга. На основании ряда экспериментов и обобщения литературных сведений Brodie и Shore в 1957 г. предложили концепцию, согласно которой в мозге, помимо известных ранее адренергических и холинергических элементов, есть еще серотонинергические и серотонинореактивные структуры. Согласно их представ-



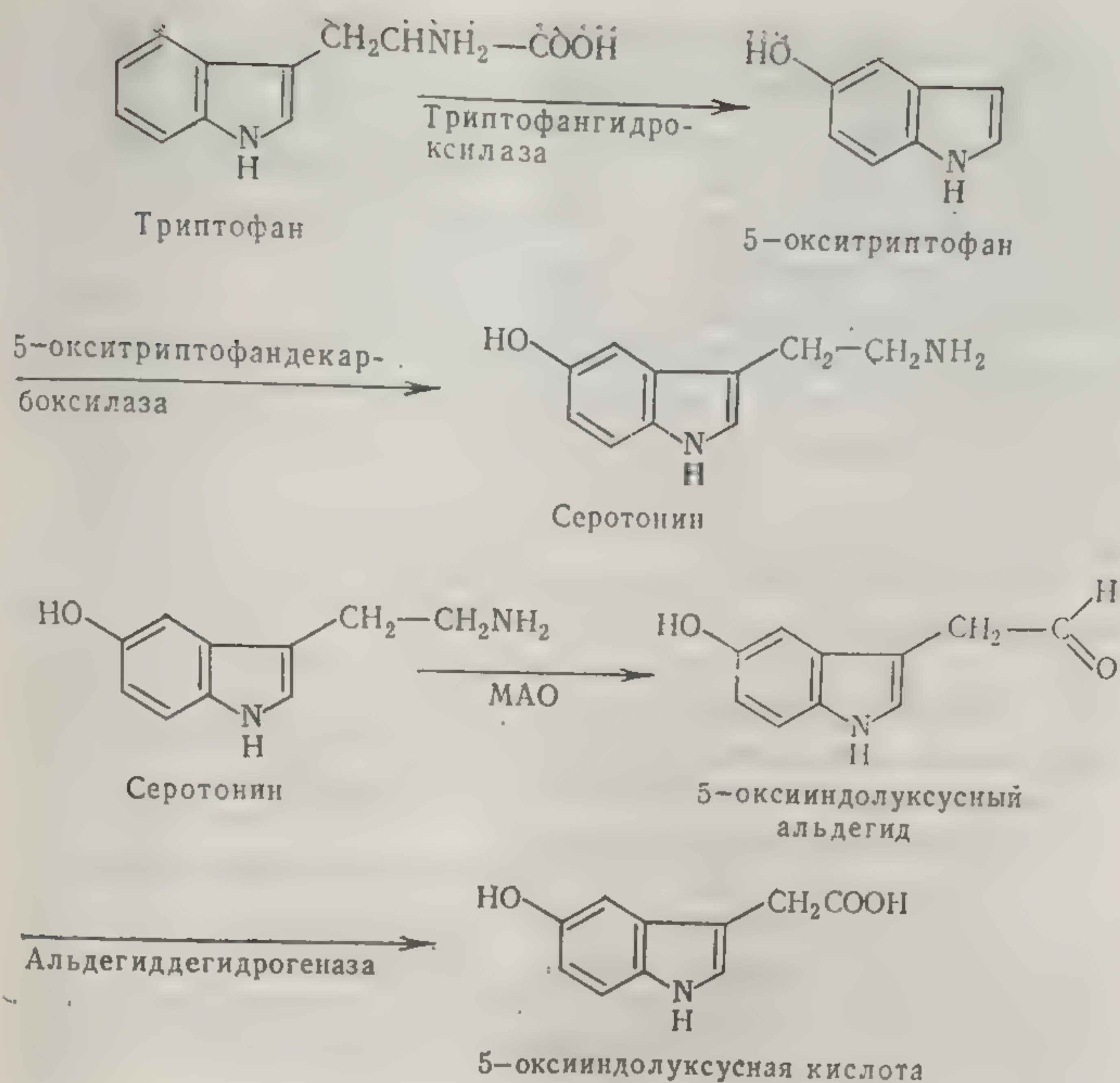


Схема 2. Принципиальная схема синтеза и метаболизма серотонина.

лению, серотонин является медиатором центральной нервной системы, функционирующим в специфических синапсах (Brodie, Shore, 1957).

Woolley и Shaw (1954, 1957), Woolley (1960) обратили внимание на то, что многие производные серотонина обладают психотомиметическим действием. К ним относятся буфотенин, псилоцибин, псилоцин, гармин и др. С другой стороны, изучение действия самого серотонина и его антиметаболитов показало, что многие из них вызывают изменение поведения у животных. На основании этих фактов Woolley и Shaw (1954, 1957) предположили, что шизофрения может быть обусловлена недостаточностью содержания серотонина в мозге. К такой недостаточности, по их мнению, может привести не только действие какого-то антиметаболита серотонина, образовавшегося в организме, но и неспособность мозговой ткани синтезировать необходимое количество вещества.



Одним из основных положений, на которых строится эта гипотеза, служит периферический антагонизм серотонина и ДЛК (Е. А. Громова, 1966; Gaddum, 1957; Rothlin, 1957, и др.), что не дает, однако, основания предполагать, что они обладают прямо противоположным действием на центральную нервную систему. Rothlin, Cerletti (1956) и Rothlin (1967) провели детальное изучение психотомиметиков, в том числе ДЛК, под углом зрения их центрального антагонизма к серотонину. При этом исследовался ряд производных ДЛК, которые обладали как различной психотомиметической активностью, так и различным антисеротониновым действием. Авторы обнаружили, что степень антисеротонинового эффекта не совпадает со степенью различия в возникновении психических и поведенческих нарушений. Особенно демонстративен в этом отношении бром-ДЛК (BOL-148), который является более сильным антагонистом серотонина, чем сам ДЛК, но не оказывает никакого психотомиметического действия, а даже вызывает седативный эффект.

Исследования также показали несовпадение центрального и периферического действия дериватов ДЛК. На основании этих фактов Rothlin и Cerletti (1955), Cerletti (1956) и некоторые другие авторы высказывают сомнение в правомерности серотониновой гипотезы патогенеза психозов.

Rothlin (1957) показывает, что все производные ДЛК, вызывающие психотическое состояние, оказывают в то же время центральное и периферическое симпатомиметическое действие. БОЛ обладает выраженным антисеротониновым эффектом, но не влияет на катехоламиновый обмен и не вызывает психотических реакций.

Тем самым авторы показывают, что ведущим в психотомиметическом действии ряда веществ является их влияние на адренергические функции. Не получил подтверждения связи психотомиметического действия ДЛК с его антисеротониновым эффектом и Г. В. Столяров (1964).

Под влиянием этих факторов авторы серотониновой гипотезы несколько изменили свою точку зрения и высказали предположение, что психотическое состояние может быть следствием не только недостатка, но и избытка серотонина в мозге и что психотомиметические производные серотонина могут действовать как его аналоги, а не как антагонисты (Woolley, 1960). Оставаясь на точке зрения, что серотонин играет большую роль в регуляции психиче-



ских функций, Woolley заявляет, что пока трудно решить, что же является причиной психоза: его недостаток или избыток.

Таким образом, вопрос о роли серотонина мозга в регуляции психических функций и генезе психозов до сих пор остается неясным и спорным. Интересно, что при изучении механизма психотомиметического действия производного серотонина — буфотенина оказалось, что его поведенческий эффект в значительной степени обусловлен влиянием на функции катехоламинов мозга (Himwich, 1960, 1965).

Costa (1960) провел сопоставление антисеротониновой и адренергической активности ряда производных ДЛК и серотонина с их психотомиметической активностью у человека.

Результаты исследования продемонстрировали, что психотомиметический эффект оказывают только те вещества, которые независимо от наличия или отсутствия антисеротонинового действия обладают выраженной адренергической активностью (табл. 1).

Таблица 1

СООТНОШЕНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО И АНТИСЕРОТОНИНОВОГО ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИХ ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Психотомиметическое вещество	Антисеротониновая активность	Потенциация эпинефрина (адреналина)	Психотомиметическая активность у человека
LSD-25	1 000	1 000	+
LSM	20	1 020	+
ALD-52	2 000	780	+
LAE-32	120	1 020	+
BOL-148	1 030	15	—
Буфотенин	0	370	+
BAS	2	0	—
BAB	2	0	—
Серотонин	—	20	—

Нетрудно заметить, что основные биохимические концепции (Costa, 1960) возникновения шизофрении, которыенискалп наибольшее число сторонников и последователей, предполагают нарушение обмена в группе биогенных аминов, к которым относятся как катехоламины, так и серотонин.



Характерно, что все основные представители биогенных аминов и некоторые их производные являются медиаторами в нервной системе. Большая группа биогенных аминов принимает участие в осуществлении функций в различных отделах центральной нервной системы. Поэтому предположение о роли нарушения метаболизма катехоламинов и серотонина в генезе патологии высшей нервной деятельности и возникновении психозов является вполне правомерным и вызвало интенсивные исследования в этом направлении.

Стремление проверить и подтвердить указанные гипотезы патогенеза психозов привело к многочисленным исследованиям различных сторон обмена катехоламинов и серотонина у больных шизофренией.

Л. И. Ландо, Ю. Д. Захарьин и Л. Б. Крупенина (1962), изучая содержание серотонина в крови больных шизофренией и его изменения в процессе лечения, нашли, что уровень серотонина повышен лишь у небольшой части больных, в то время как у других он в пределах нормы.

О повышении уровня серотонина крови у больных шизофренией сообщает также Р. Г. Месхи (1967). С другой стороны, М. А. Чалисов (1967), наоборот, констатировал снижение содержания серотонина в крови у больных шизофренией. Это снижение, по его данным, наиболее выражено у больных с кататонической и галлюцинаторно-параноидной формами и меньше — у больных с простой и гебефренической формами шизофрении. И наконец, ряд авторов не находят вообще существенных отклонений от нормы в содержании серотонина в крови при шизофрении (Г. В. Столяров, 1964).

Большое число исследований по изучению обмена серотонина при шизофрении проведено при помощи определения в моче одного из конечных продуктов его обмена — 5-ОИУК. Однако и здесь не получено определенных результатов. По данным большинства авторов, определение количества 5-ОИУК в моче больных шизофренией дает крайне разноречивые результаты: в одних случаях экскреция 5-ОИУК повышена, в других — понижена, а в большей части исследований соответствует норме. Лечение и его эффект мало влияют на выделение 5-ОИУК с мочой (В. М. Банщиков, Г. В. Столяров, 1963; Г. В. Столяров, 1964).

Однако Brune и Pscheidt (1961) обнаружили у небольшой группы больных шизофренией совпадение ухуд-



шения психического состояния с увеличением выделения 5-ОИУК и улучшения — с падением выделения 5-ОИУК.

Feldstein с соавторами (1961) была предпринята попытка установить изменения в метаболизме серотонина у больных шизофренией при помощи введения меченого серотонина и дальнейшего наблюдения за его превращением в организме. Однако этим авторам не удалось выявить отличий в обмене серотонина у больных шизофренией и здоровых.

Таким образом, изучение особенностей обмена серотонина при шизофрении пока не дало определенных результатов.

Рядом исследователей были предприняты попытки повлиять на психическое состояние здоровых лиц и больных шизофренией посредством введения им серотонина или его предшественников. Как правило, у здоровых лиц при введении серотонина отмечаются лишь вегетативные симптомы, психические же изменения отсутствуют (Г. В. Столяров, 1964). Часть исследователей не обнаружили у психически больных никаких сдвигов в психическом состоянии, хотя и имеется указание на некоторое замедление ритма ЭЭГ и преходящий седативный эффект или же, наоборот, бессонницу, усиление тревоги, агитацию (Г. В. Столяров, 1964; Brengelmann, Pare, Sandler, 1959).

Гораздо более определенные результаты получены при изучении влияния на психическое состояние здоровых и больных шизофренией веществ, воздействующих на адреналовые функции. Известны случаи, когда прием адреналина с лечебной целью при бронхальной астме вызывал осложнения со стороны психической деятельности (Osmond, 1963). Особенно много психотических реакций наблюдается при использовании центральных стимуляторов, воздействующих на адренергические системы мозга — амфетамин (фенамина), метамфетамин, перлюдина и др.

Однократные и повторные приемы амфетамина и аналогичных веществ здоровыми людьми, как правило, уменьшают чувство усталости, повышают работоспособность. Подобный тонизирующий эффект амфетамина вызвал широкое его применение в ряде стран. При этом необходимо отметить, что довольно быстро наступает привыкание к препарату, влечение к нему, постепенное повышение доз, вызывающих желаемый эффект, т. е. фактически развивается наркоманическая зависимость (Eddy e. a., 1966). На этом фоне часто возникают психозы, по своей картине



напоминающие шизофрению (Weiner, 1964; Angrist et al., 1972).

В результате многочисленных исследований ряда авторов было сделано заключение, что из всех шизофреноподобных состояний фармакологического гетеза амфетамин вызывает психоз, наиболее похожий на шизофрению и наиболее трудно от нее отличимый.

Выделяют два типа амфетаминовых психозов: 1) психозы, возникающие при однократном приеме обычной или большой дозы амфетамин; 2) психозы, возникающие на фоне длительного приема амфетамин.

В первом варианте наблюдается чувство беспокойства, страха, возбуждение с агрессивностью, двигательное беспокойство, иногда с эпизодическими галлюцинациями, психосенсорными феноменами, бредовыми идеями. В части случаев развиваются делириозные состояния, нарушения сознания.

Картина этой формы амфетаминовых психозов неспецифична и не отличается от интоксикационных психозов другой этиологии.

При длительном употреблении амфетамин или его аналогов развитие психозов довольно часто. В большинстве случаев развивается галлюцинаторно-параноидный синдром, напоминающий шизофрению. Обычно на фоне боязливого состояния появляются бредовые идеи отношения, преследования, воздействия. Одновременно отмечаются галлюцинации, чаще слуховые, иногда обонятельные и висцеральные. Возможно появление и псевдогаллюцинаций.

Галлюцинации и бред сочетаются с нарушениями мышления по шизофреническому типу: обрывы мыслей, чувство пустоты в голове, «деланные» переживания, узнавание и отнятие мыслей, разорванность, резонерство и т. д. (Г. В. Столяров, 1964; Connell, 1958, и др.).

Большинство исследователей, занимающихся изучением амфетаминового психоза, заявляют, что его симптомы невозможно отличить от симптомов шизофрении и нередко, если факт злоупотребления психотомиметиками неизвестен врачу, ошибочно ставится диагноз шизофрении (В. М. Банников и Г. В. Столяров, 1963; Connell, 1958; Osmond et al., 1963, и др.).

Различные психотические синдромы могут также наблюдаться как осложнения при лечении АКТИ (Г. В. Столяров, 1964).



Таким образом, факты свидетельствуют о том, что адренергические препараты способны вызвать у здоровых лиц психотические состояния, напоминающие эндогенные психозы.

Однако непосредственное изучение содержания адреналина и норадреналина в плазме крови и моче больных шизофренией также пока не дало определенных результатов.

Одна группа исследователей находит повышение уровня катехоламинов в крови и моче при шизофрении. В частности, Curtis с соавторами (1961) обнаружили в моче больных нарушение баланса адреналина, норадреналина и 17-оксикортикостероидов. При хронической шизофрении, по данным Bergsman (1963), выделение катехоламинов в пределах нормы и повышается только в периоды аффективного напряжения.

Повышение экскреции катехоламинов при аффективных расстройствах, как следует из исследований А. М. Бару (1964), не является особенностью шизофрении, а отмечается и в норме, и при других психических заболеваниях. Согласно данным Т. А. Гончаровой (1961), для больных кататонической формой шизофрении характерно повышение содержания адреноподобных веществ в крови, причем их количество увеличивается с нарастанием степени ступорозного синдрома.

К аналогичным выводам пришел Gjessing (1968), изучая экскрецию адреналина, норадреналина и продуктов их метаболизма у больных с периодической кататонией. В интервале между ступорозными фазами выделение катехоламинов было нормальным. По мере развития двигательной заторможенности происходило увеличение выделения связанных фракций катехоламинов. О повышении выделения катехоламинов при обострении психотического состояния сообщают также Pscheidt с соавторами (1964).

В противоположность приведенным фактам другая группа исследователей отмечает значительное снижение в крови и моче больных шизофренией адреналина и адреналиноподобных веществ.

Л. А. Гамбург (1961) обнаружил у большинства больных шизофренией снижение содержания катехоламинов в крови, особенно резко выраженное у больных с гебефреническим и кататоническим синдромом.

При более дифференцированном клиническом подходе Р. Я. Вовин (1967) нашел, что у больных шизофренией в остром психотическом состоянии экскреция катехоламинов



повышена. Если при лечении наблюдалось ухудшение состояния, то соответственно снижался уровень катехоламинов в моче. При отсутствии эффекта от лечения уровень адреналиноподобных веществ почти не изменялся. При хроническом же процессе с апато-абулическим синдромом отмечалось снижение количества адреналина и норадреналина в моче, которое повышалось при благоприятном результате лечения.

Большая группа авторов отрицает наличие характерных изменений уровня катехоламинов в крови и моче при шизофрении (Ю. Л. Захарьин, 1963; Berlet e. a., 1963; Sloane, Hyghs, Haust, 1966, и др.).

Не получено также определенных данных при изучении выделения с мочой у больных шизофренией метаболитов катехоламинов (Э. Ш. Матлина, В. В. Меньшиков, 1967).

Таким образом, из представленного обзора видно, что, несмотря на некоторые противоречия, основные биохимические гипотезы патогенеза шизофрении придают ведущее значение нарушению обмена биогенных аминов. Однако одни авторы считают главным в развитии эндоинтоксикации нарушение метаболизма катехоламинов (Hoffer, Osmond, Smythies, Key и др.), другие — изменения обмена серотонина (Woolley и Shaw, Gaddum и др.).

Необходимо учитывать, что адреналовые и серотониновые функции в организме очень тесно взаимосвязаны. Эти амины имеют сходное распределение в различных отделах мозга, они обладают сходной внутриклеточной локализацией и частично метаболизируются при помощи одинакового фермента МАО<sup>1</sup>.

Поэтому есть основания думать, что при нарушении превращений одних из этих аминов соответственно появляются сдвиги в функциях других.

Почему же, несмотря на ряд убедительных экспериментальных данных, изучение обмена биогенных аминов у больных шизофренией не дает определенных специфических результатов?

Очевидно, имеется несколько причин, обуславливающих разнородность полученных фактов. В основном они сводятся к следующим:

#### 1. Методические причины.

<sup>1</sup> Эти вопросы будут рассмотрены в следующем разделе.

Отде  
определ  
которые  
фичным  
2. И  
Суше  
играть  
хнатрии  
позологи  
нии. Нес  
зофрени  
точке зр  
вольнo ч  
синдром  
проводим  
к несомне  
Наряд  
трудняющ  
вании био  
димо так  
биогенных  
различных  
низма — в  
лениям б  
аутоинток  
Биоген  
первой си  
ционируют  
чем синтез  
первнх к  
превращен  
стеме, несо  
в целом.  
Адренер  
ные элемен  
вестной авт  
работают по  
норме не во  
функции ад  
Более то  
нов в центр  
лизма на пер  
лина и адрен  
играет катех  
3 Анохина И. п.



Отдельные авторы применяют различные методики определения биогенных аминов в крови и моче, причем некоторые из этих методов не являются точными и специфичными.

## 2. Клинические причины.

Существенную роль в разнообразии результатов может играть разнородный отбор больных. В современной психиатрии до сих пор нет единого мнения в отношении психологической самостоятельности и единства шизофрении. Несомненно, что в этих условиях отбор больных шизофренией будет разным. С другой стороны, при единой точке зрения на клиническую картину шизофрении довольно часто больные исследуются «суммарно», без учета синдрома, этапа течения болезни, а иногда и без учета проводимой терапии, режима питания и т. д., что приводит к несовместимым результатам.

Наряду с перечисленными двумя группами причин, затрудняющих получение однородных фактов при исследовании биогенных аминов у больных шизофренией, необходимо также отметить, что, как правило, все исследования биогенных аминов при психических заболеваниях в силу различных обстоятельств производятся на периферии организма — в крови и моче. Вместе с тем, согласно представлениям большинства исследователей, шизофреническая аутоинтоксикация носит церебральный характер.

Биогенные амины являются медиаторами центральной нервной системы. Многие структуры головного мозга функционируют при участии норадреналина и серотонина, причем синтез этих аминов происходит непосредственно в нервных клетках. Поэтому любые нарушения синтеза и превращения биогенных аминов в центральной нервной системе, несомненно, должны отражаться на ее деятельности в целом.

Адренергический субстрат мозга и серотонинореактивные элементы центральной нервной системы обладают известной автономностью. Адренергические структуры мозга работают по принципу саморегуляции и их деятельность в норме не всегда совпадает и видоизменяется параллельно функции адреналовой системы на периферии организма.

Более того, есть сведения, что метаболизм катехоламинов в центральной нервной системе отличается от метаболизма на периферии. Так, если в дезактивации норадреналина и адреналина на периферии организма ведущую роль играет катехолортометилтрансфераза — КОМТ, то в мозге



преобладающим является путь дезаминирования при помощи МАО.

Об относительной самостоятельности адренергических субстрата мозга свидетельствуют не только многочисленные нейро- и патофизиологические исследования, но также и возможность изолированного химического воздействия на центральные и периферические адренергические системы (фармакологические препараты с преимущественным центральным или периферическим адренергическим и адренолитическим действием).

Как известно, гемато-энцефалический барьер очень плохо проницаем для большинства биогенных аминов (Weil-Malherbe, 1960), что делает невозможным поступление аминов из центральной нервной системы в периферические ткани. Таким образом, можно предполагать, что важным звеном патологического процесса при шизофрении является нарушение тонкого химизма на уровне головного мозга, а все те изменения, которые наблюдаются на периферии организма, являются лишь отголоском процесса, текущего в мозге, и носят вторичный характер.

Несколько более четко и определено выглядят современные биохимические теории патогенеза аффективных психозов — маниакальных и депрессивных состояний, хотя и здесь имеются значительные противоречия.

В настоящее время наиболее распространенной является катехоламиновая теория патогенеза депрессий, согласно которой основой развития депрессивных состояний является дефицит норадреналина и дофамина в центральной нервной системе (McClure, 1971; Schildkraut, 1972, 1974). Эта концепция возникла на основе наблюдений, что истощение катехоламинов мозга под воздействием таких препаратов, как резерпин, ведет к развитию депрессий и, наоборот, накопление норадреналина и дофамина в центральной нервной системе под влиянием ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов оказывает непосредственный терапевтический эффект при депрессиях.

Однако указанные препараты влияют не только на уровень катехоламинов, но и воздействуют на метаболизм серотонина. Существенным подтверждением катехоламиновой гипотезы служит тот факт, что введение больших доз L-диоксифенилаланина (L-ДОФА) — предшественника дофамина и норадреналина оказывает терапевтическое действие при некоторых формах депрессий (McClure, 1971). В последнее время появились сведения, что L-ДОФА

влияет  
1972).  
измене  
маниак  
Из  
метабо  
дает фа  
цепцию  
ниакал  
как при  
Исследо  
ных ма  
фазе по  
ускорен  
лительн  
депресс  
Изуч  
как в эт  
мочи и  
Имею  
при деп  
время ка  
она увел  
Более не  
при мани  
ны больн  
мальная  
как у дру  
у больны  
Обпар  
спинном  
1971). Ес  
ров МАО  
певтичес  
Мы ви  
ных псих  
биогенных  
мание и  
рондов, э  
новные пр  
фреппи, с  
возникнов  
аминов пл  
раз обрап  
3\*



влияет некоторым образом и на обмен серотонина (Murphy, 1972). Сторонники серотониновой гипотезы полагают, что изменение уровня серотонина является основой развития маниакальных и депрессивных состояний.

Изучение экскреции с мочой биогенных аминов и их метаболитов у больных с аффективными нарушениями дает факты, подтверждающие как одну, так и другую концепцию. Так, экскреция катехоламинов у больных с маниакальным состоянием оказалась повышенной, в то время как при депрессии она была нормальной или сниженной. Исследование метаболитов выявило у большинства больных маниакально-депрессивным психозом в депрессивной фазе повышение их экскреции, что свидетельствует об ускоренном распаде катехоламинов. Однако скорость окислительного дезаминирования у больных с реактивными депрессиями не отличалась от нормы (Corpen, 1967).

Изучение метаболизма индоламинов более сложно, так как в этом случае должны строго учитываться диета, pH мочи и некоторые другие показатели.

Имеющиеся исследования свидетельствуют о том, что при депрессиях снижается экскреция триптамина, в то время как при благоприятном терапевтическом эффекте она увеличивается до уровня, превышающего нормальный. Более неопределенны данные о метаболизме индоламинов при маниакальных состояниях. Приблизительно у половины больных в маниакальной фазе регистрировалась нормальная или сниженная экскреция триптамина, в то время как у другой половины получены те же результаты, что и у больных с депрессией (Corpen, 1967).

Обнаружено также снижение 5-гидроксииндолов в спинномозговой жидкости больных с депрессией (McClure, 1971). Есть сведения о том, что использование ингибиторов МАО в сочетании с триптофаном дает лучший терапевтический эффект (Corpen, 1967).

Мы видим, что основные теории патогенеза аффективных психозов также основаны на нарушениях в системе биогенных аминов (хотя отдельные авторы обращают внимание и на электролитный обмен, активность кортикостероидов, эндокринные нарушения и т. д.). Но и здесь основные противоречия, как и в теориях патогенеза шизофрении, сводятся к вопросу, что же является ведущим в возникновении психоза: сдвиг в метаболизме катехоламинов или серотонина? В представленных данных еще раз обращают на себя внимание многочисленные факты,



свидетельствующие о том, что функции систем катехоламинов и индоламинов тесно взаимосвязаны. Практически мы не знаем клинических или экспериментальных феноменов, когда изменился бы метаболизм только в одной из этих систем, а вторая оставалась бы интактной. Даже использование целенаправленных фармакологических препаратов (парахлорфенилаланин, альфа-метилтирозин) позволяет говорить только о преимущественном влиянии на ту или другую систему.

В этих условиях, очевидно, нецелесообразно концентрировать внимание на изучении только катехоламинов или индоламинов, а необходимо исследовать их взаимные изменения при психозах и по возможности выявить, какие же сдвиги являются первичными, ведущими.

Основываясь на подобных предпосылках и предполагая, что норадрепалин и серотонин оказывают антагонистическое влияние на поведение, Wise, Berger и Stein (1970) в результате проведенных исследований приходят к заключению, что психическая депрессия обусловлена гипореактивностью норадрепергических механизмов, ведущей к доминированию системы серотонина. Нетрудно заметить, что данная концепция противоречит преобладающим представлениям о связи депрессий с недостаточностью серотонина в мозге.

В последнее время появились предположения, что большую роль в генезе аффективных психозов, так же как и в формировании других психотических состояний, может играть образование «фальшивых трансмиттеров» (нейромедиаторов), обусловленное изменением активности ферментов распада. Так, Murphy (1972) обнаружил в крови депрессивных больных, леченных ингибиторами МАО, октопамин — вещество, очень близкое к норадрепалину. Согласно его предположению, октопамин обладает сходными с норадрепалином функциональными особенностями в нервных окончаниях, но полностью не может выполнить роль нейромедиатора. Подобная постановка вопроса очень интересна, но требует дальнейшей разработки.

Таким образом, мы видим как в теоретических концепциях, так и в результатах исследований аффективных психозов противоречия, очень сходные с разногласиями в основных положениях гипотез патогенеза шизофрении. Причины возникновения этих противоречий, вероятно, аналогичны причинам разногласий при изучении шизофрении. Подчеркнем лишь еще раз, что, как и при шизофрении,



основные исследования при маниакальных и депрессивных состояниях также проводились на периферии организма. В то же время не вызывает сомнений, что аффективные психозы, как и любые другие психозы, обусловлены нарушениями функций центральной нервной системы.

Однако, как указывалось выше, ярко выраженная автономность саморегулирующихся нейрохимических систем мозга не всегда дает возможность судить по результатам периферических исследований об их функциональном состоянии.

Анализ изложенных фактов и положений позволяет считать целесообразным и перспективным изучение при психозах особенностей нейрохимических механизмов центральной нервной системы и в первую очередь функций тех нейрохимических структур мозга, деятельность которых непосредственно связана с участием биогенных аминов.

Прежде чем обратиться к выполнению этой задачи, нам представляется необходимым рассмотреть основные направления современных исследований нейрохимической организации мозга.



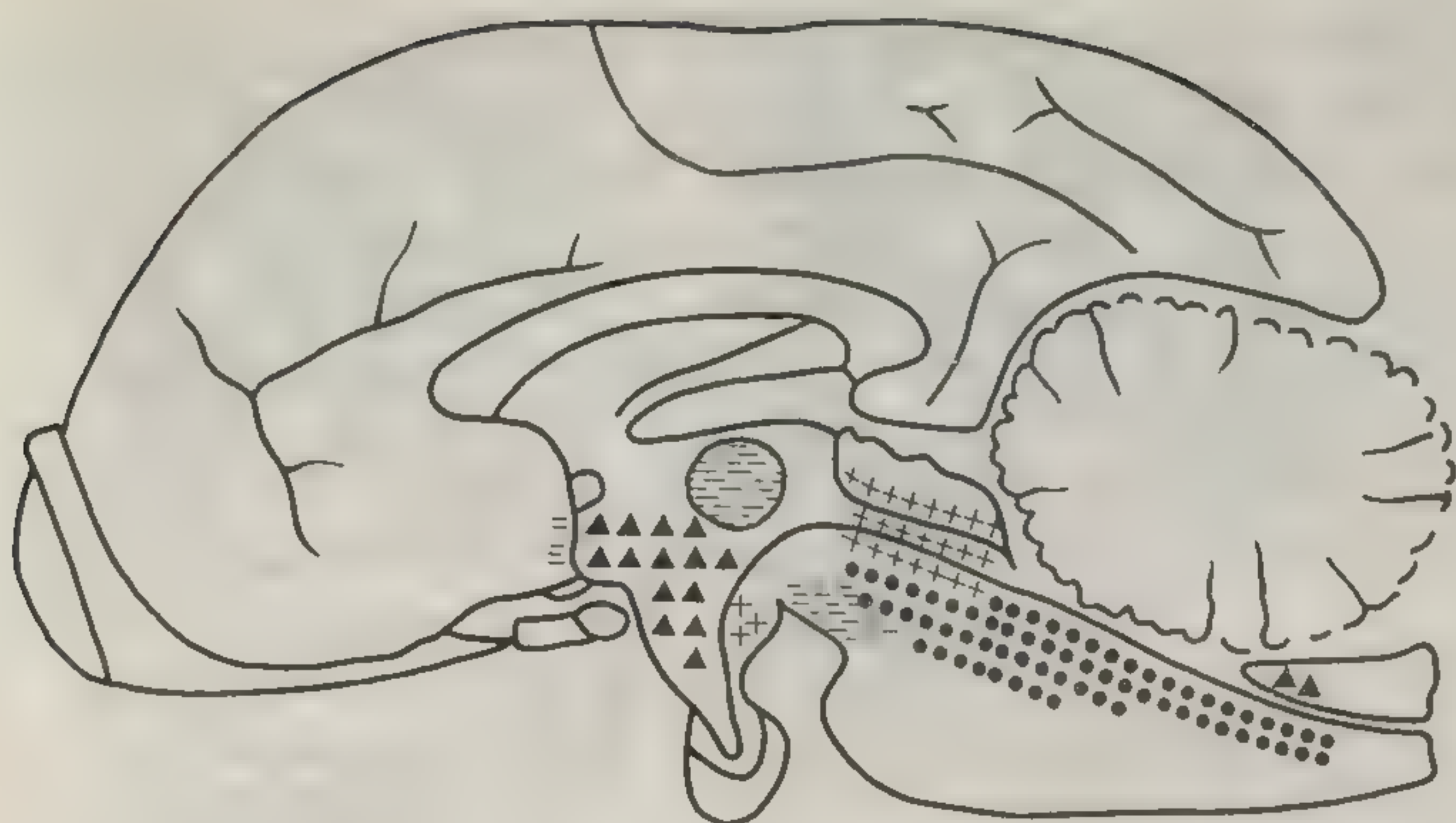
## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Впервые в 1877 г. Du Bois предположил, что синаптическая передача возбуждения в нервной системе, в том числе в центральной нервной системе, может быть по своей природе как электрической, так и химической.

Исследования последних лет подтвердили эту гипотезу и, более того, показали, что нейрохимический компонент является основным в передаче возбуждения, особенно в центральной нервной системе (П. К. Анохин, 1971, 1974; Eiduson, 1967; Kety, 1967; Robertis, 1967; Wollemann, 1970, и др.). Наиболее широкое изучение нейрохимических функций мозга началось в связи с открытием и исследованием физиологической роли ретикулярной формации мозга (Magoun, 1952, 1961).

Выяснилось, что особая роль сетевидного образования состоит в том, что оно является местом интегрирования центральных нейрогуморальных регуляторных влияний (П. К. Анохин, 1956—1968; Р. Ю. Ильюченко, 1964, 1965). Ретикулярная формация является самым чувствительным образованием мозга к воздействию специфических химических веществ, ее деятельность осуществляется при помощи многообразных нейрохимических процессов. В центральной нервной системе наиболее богатыми нейрохимическими образованиями и соответственно обладающими высокой чувствительностью к воздействию химических препаратов оказались гипоталамус и лимбические структуры мозга (Л. Х. Алликметс, 1964; Himwich, 1960, 1965) (рис. 1, 2). В коре головного мозга также распространена нейрохимическая система передачи импульсов, однако, по данным ряда исследователей (Г. Д. Смирнов, 1962; Р. Ю. Ильюченко, 1965, и др.), в ней отмечается меньшее разнообразие нейрохимических процессов и более высо-





- ▲ 1,0 мкг/г
- + >0,4 и < 1,0 мкг/г
- >0,3 и < 0,4 мкг/г
- >0,2 и < 0,3 мкг/г

Рис. 1. Распределение норадреналина в мозге собаки в микрограммах на грамм свежей ткани (по Vogt, 1954).

кий порог чувствительности к воздействию химических веществ.

Основную роль в осуществлении нейрохимических функций мозга играют медиаторы центральной нервной системы, синтезирующиеся в структурах мозга и принимающие непосредственное участие в передаче нервных процессов. В настоящее время к ним относятся в основном ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин. Большую роль в деятельности центральной нервной системы некоторые исследователи придают также гистамину, субстанции Р и гамма-аминомасляной кислоте, которую считают «тормозным медиатором».

Наибольший интерес для рассмотрения поставленных в настоящем исследовании вопросов представляет анализ современного состояния учения об адренергическом субстрате мозга и серотонинорактивных элементах центральной нервной системы, т. е. структур, функции которых непосредственно связаны с биогенными аминами.

Количественное изучение распределения катехоламинов в мозге животных показало, что оно очень неравномерно (Vogt, 1959) (см. рис. 1). В центральной нервной системе в основном обнаруживаются норадреналин и лишь в небольшом количестве — адреналин и дофамин. Наибо-



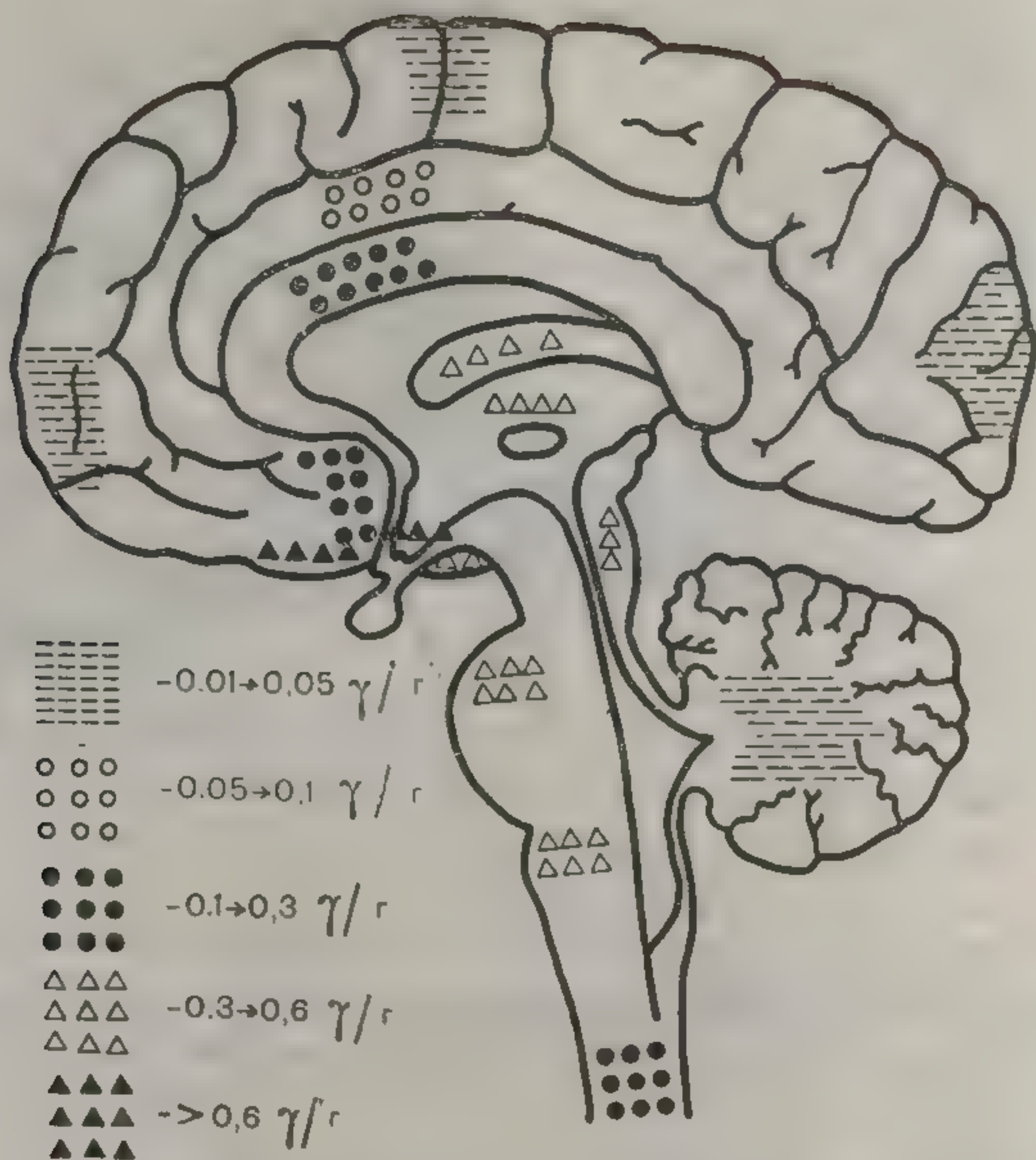


Рис. 2. Распределение серотонина в мозге человека (по Costa, Aprison, 1958).

более богатыми норадреналином оказались гипоталамус и ретикулярная формация среднего мозга, наиболее бедной — кора головного мозга. Дофамин же концентрируется главным образом в стрио-паллидарной системе (Kety, 1967).

Уже первые работы по изучению нейрохимических функций ретикулярной формации не только установили наличие в центральной нервной системе адренореактивных элементов, но и поставили вопросы о возможности синтеза в самих нервных клетках сетевидного образования адреноподобных веществ и о значительной роли адренергических структур в регуляции деятельности мозга (Dell e. a., 1958; Rothballer, 1959).

Дальнейшие работы подтвердили эти предположения. Интересные исследования по изучению обмена, локализации функций катехоламинов проводятся в лаборатории Axelrod (Axelrod, 1959, 1966; Glowinski, Axelrod, Synder, 1966; Glowinski, Axelrod, Iversen, 1966, и др.).

Эти авторы используют в своих работах введение меченых катехоламинов с дальнейшим исследованием их



распределения в разных областях мозга и изучают при помощи ультрацентрифугирования и фракционирования субклеточных образований включение аминов в клеточные и синаптические структуры.

Около половины меченого норадреналина, введенного в латеральные желудочки мозга, остается в мозге. Распределение его соответствует концентрации содержания норадреналина в мозге. Наибольшая радиоактивность регистрируется в гипоталамусе и среднем мозге, наименьшая — в коре и мозжечке.

При изучении ультраструктур отмечено, что большая часть меченого норадреналина обнаруживается в синапто-соматической части, наименьшая — находится в микросоме нейрона.

Эти исследования показывают, что норадреналин может проникать через нейропальную мембрану и откладываться внутри клетки.

Большой прогресс в изучении функций катехоламинов внесла разработка новой методики внутриклеточного определения биогенных аминов при помощи флюоресцентного микроскопирования (Carlsson, 1962, 1964; Euler, 1963, 1966; Hillarp, Fuxe, Dahlström, 1966).

С помощью этой методики было показано, что катехоламины локализируются в специфических клетках, причем в мозге имеются норадреналиновые клетки (преимущественно), адреналиновые и дофаминовые клетки. Наибольшая концентрация аминов обнаруживается в терминальной части отростков нейрона в специальных расширениях. Тело клетки и перитерминальные аксоны содержат очень мало аминов.

Dahlström и Fuxe (1964) выделяют 13 типов катехоламиновых нейронов, которые принимают участие в деятельности различных функциональных систем. Наибольшее количество катехоламиновых клеток (КА-клетки) обнаружено в стволе мозга, в основном в среднем мозге и черном — в гипоталамусе. Не обнаружены КА-клетки в коре мозга и в мозжечке (рис. 3).

Помимо КА-нейронов, выявлены КА-окончания, которые распространены по всей центральной нервной системе от коры до спинного мозга (больше всего также в стволе мозга и в лимбической системе). Воздействие различными веществами позволило авторам изучить характер синтеза, хранения, обмена, выделения и других функций катехоламинов в центральной нервной системе.



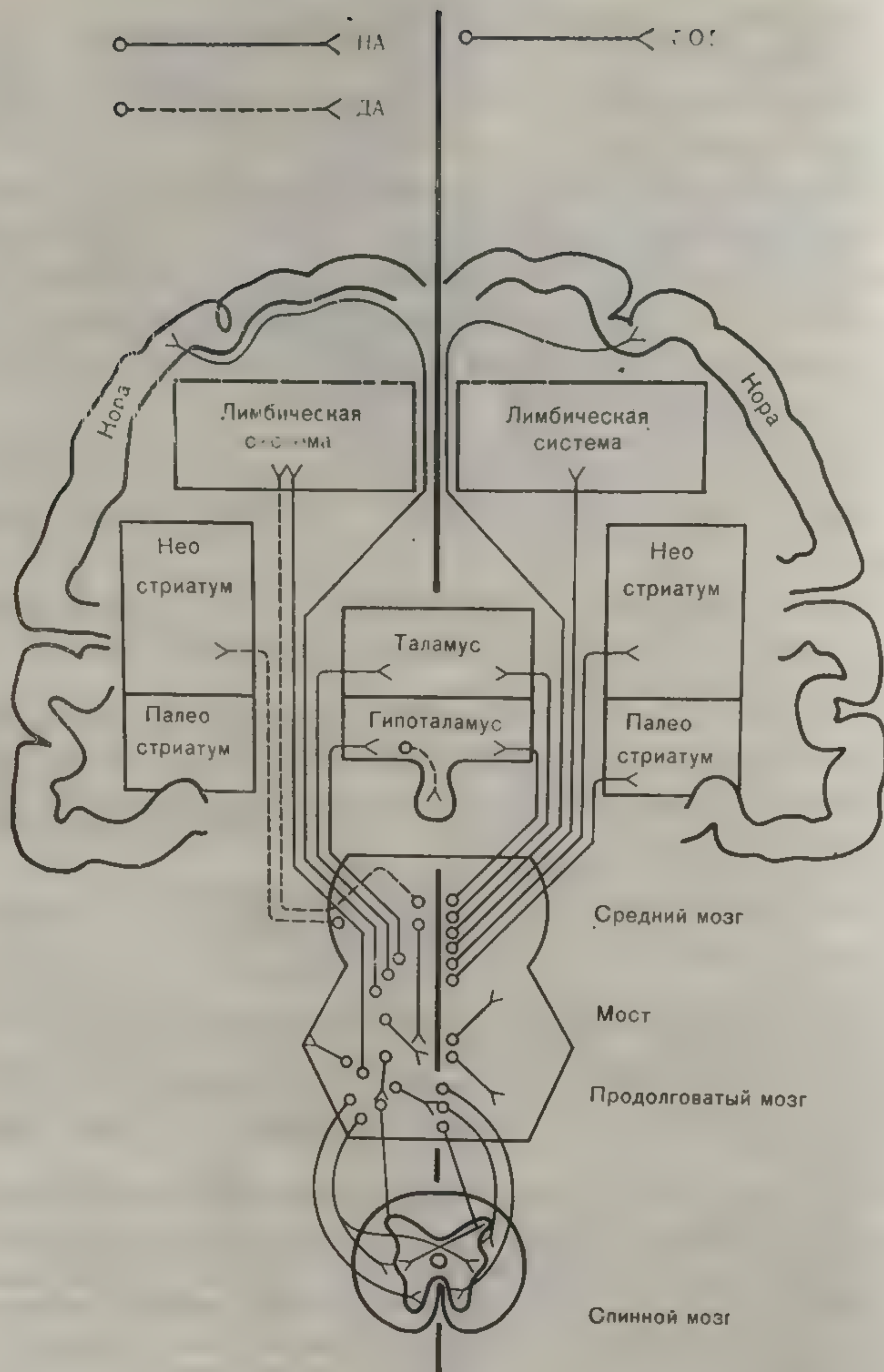


Рис. 3. Принципиальная схема моноаминовой нейромедиации в центральной нервной системе (по Fuxe, 1967).  
 НА — норадреналин; ДА — дофамин; 5-ОТ — серотонин.

На основании результатов своих исследований Hillarp, Fuxe и Dahlström (1966) приходят к выводу, что моноамины являются нейромедиаторами специфических структур центральной нервной системы.



Robertis (1967) также пришел к аналогичному выводу. Гипотеза химической передачи импульса, как указывает Robertis, основана на предположении о том, что специфический трансмиттер синтезируется и откладывается в первичных окончаниях и высвобождается, когда нервный импульс достигает окончаний. Затем трансмиттер реагирует с химическим рецептором, расположенным в постсинаптическом элементе, что служит началом сдвига в ионной проницаемости и вызывает появление биоэлектрического потенциала.

Исследования Robertis (1967) и др. позволили установить, что все эти механизмы имеют место в функциях нейронов мозга и что в терминалях нейронов центральной нервной системы происходит локальный нейросекреторный процесс синтеза и реализации трансмиттера.

Изучение депонирования катехоламинов показало, что существует по крайней мере три типа их откладывания в нейронах (Welsh, 1957; Costa, Brodie, 1962; Potter, Axelrod, 1963; Kopin, 1964). Один из них соответствует связи катехоламинов в гранулах и представляет собой «устойчивый» запас, прочную форму связи, депо катехоламинов.

Другой тип связывания катехоламинов — это «лабильный» запас, «резервный», из которого амины могут быть высвобождены нервным импульсом в соответствии с физиологическими потребностями (Welsh, 1957; Axelrod, 1959; Brodie, Costa, 1962; Brodie, Beaven, 1963). Однако дальнейшие исследования продемонстрировали, что «устойчивое» КА-депо неоднородно по своим функциональным особенностям. Часть этого депо высвобождается резерпином, другая же часть резерпиноустойчива (McLennan, 1971).

В распаде катехоламинов в первую очередь принимают участие ферменты КОМТ и МАО.

Один путь инактивации адреналина и норадреналина состоит в их первичном О-метилировании при помощи КОМТ с дальнейшим дезаминированием продуктов при помощи МАО. Другой путь состоит в первичном дезаминировании с последующим О-метилированием (А. М. Утевский, 1964) (см. схему 1).

Школой А. М. Утевского выделяется также хиноидный путь превращения катехоламинов (А. М. Утевский, 1964). Предполагается еще несколько иных типов метаболизма КА (Э. Ш. Матлина, В. В. Меньшиков, 1967).



В последние годы установлено, что обмен катехоламинов в мозговой ткани существенно отличается от обмена катехоламинов на периферии (А. В. Вальдман, 1963). На периферии преобладающим является путь О-метилирования (Axelrod, 1959). Однако в мозге активность МАО в 3—5 раз превышает активность КОМТ (М. Я. Михельсон, 1963). Вероятно, в мозге наиболее важным является путь деаминации катехоламинов. Об этом свидетельствует также значительное повышение уровня катехоламинов мозга при использовании ингибиторов МАО.

В центральной нервной системе МАО выступает своеобразным регулятором концентрации норадреналина. Согласно данным McLennan (1971), норадреналин, синтезированный свыше потребностей системы, удаляется и метаболизируется через МАО.

В конечном виде теория катехоламиновой нейромедиации в мозге выглядит в настоящее время следующим образом.

Источником синтеза катехоламинов в нервной ткани служат аминокислоты — фенилаланин и тирозин. Тирозин при участии фермента тирозингидроксилазы превращается в диоксифенилаланин — ДОФА, который в присутствии дофагидроксилазы переходит в дофамин. В тех отделах мозга, где нейромедиаторные функции выполняет дофамин, происходит его распад путем окислительного деаминации, конечным продуктом которого является гомованилиновая кислота (схема 3). В тех областях центральной системы, где нейромедиатором служит норадреналин, происходит его синтез из дофамина в присутствии фермента дофамин-β-гидроксилазы. В синаптических терминалях катехоламины откладываются в специальных гранулах (депо, «прочная связь»). Катехоламины в гранулах связаны с АТФ. Одна молекула АТФ удерживает 4 молекулы катехоламина. Из гранул норадреналин диффундирует через мембрану и образует так называемое лабильное депо, функционирующий запас катехоламина. Часть этих катехоламинов подвергается воздействию митохондриальной МАО и таким образом регулирует постоянный уровень и соотношение катехоламина в устойчивом депо и лабильно связанном состоянии. Нервный импульс высвобождает катехоламины из лабильного запаса и вызывает тем самым выделение свободного медиатора через пресинаптическую мембрану в синаптическое пространство, где он взаимодействует с рецептором. Вызвав соответствующие нейрохимические и биоэлектриче-



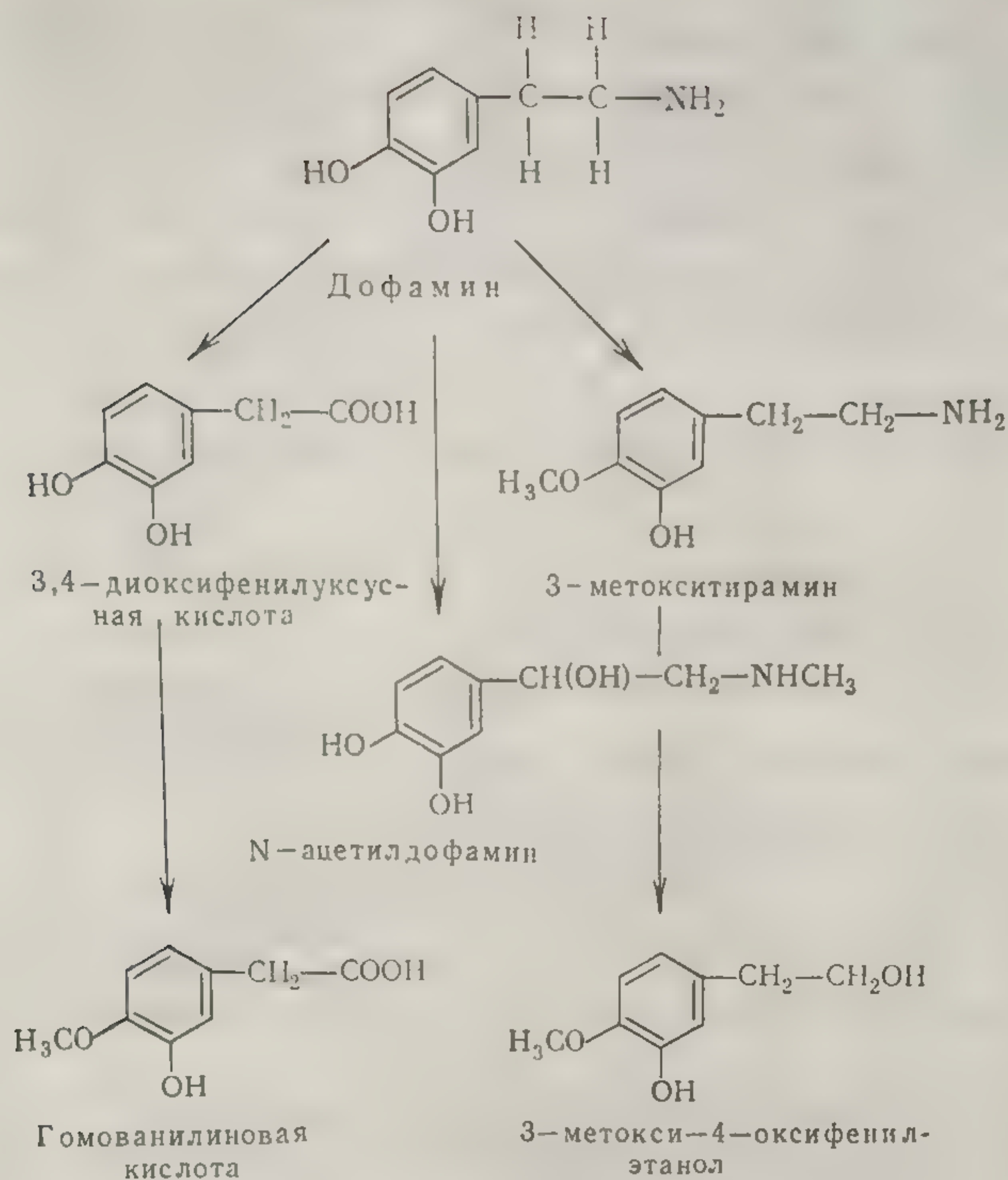


Схема 3. Метаболизм дофамина.

ские сдвиги в постсинаптической мембране, нейромедиатор метаболизируется КОМТ и, возможно, MAO, а часть катехоламинов, оставшихся свободными, вновь аккумулируется нейроном и откладывается в гранулы (Brodie, Beaven, 1963; Kety, 1967; Kopin, 1967; McLennan, 1971) (рис. 4).

Конечным продуктом метаболизма является ванилин-миндальная кислота.

Как мы видим, функционально адренергический нейрон представляет собой сложную саморегулирующуюся систему.

В настоящее время среди адренергических рецепторов выделяют также различные группы, несколько отличаю-



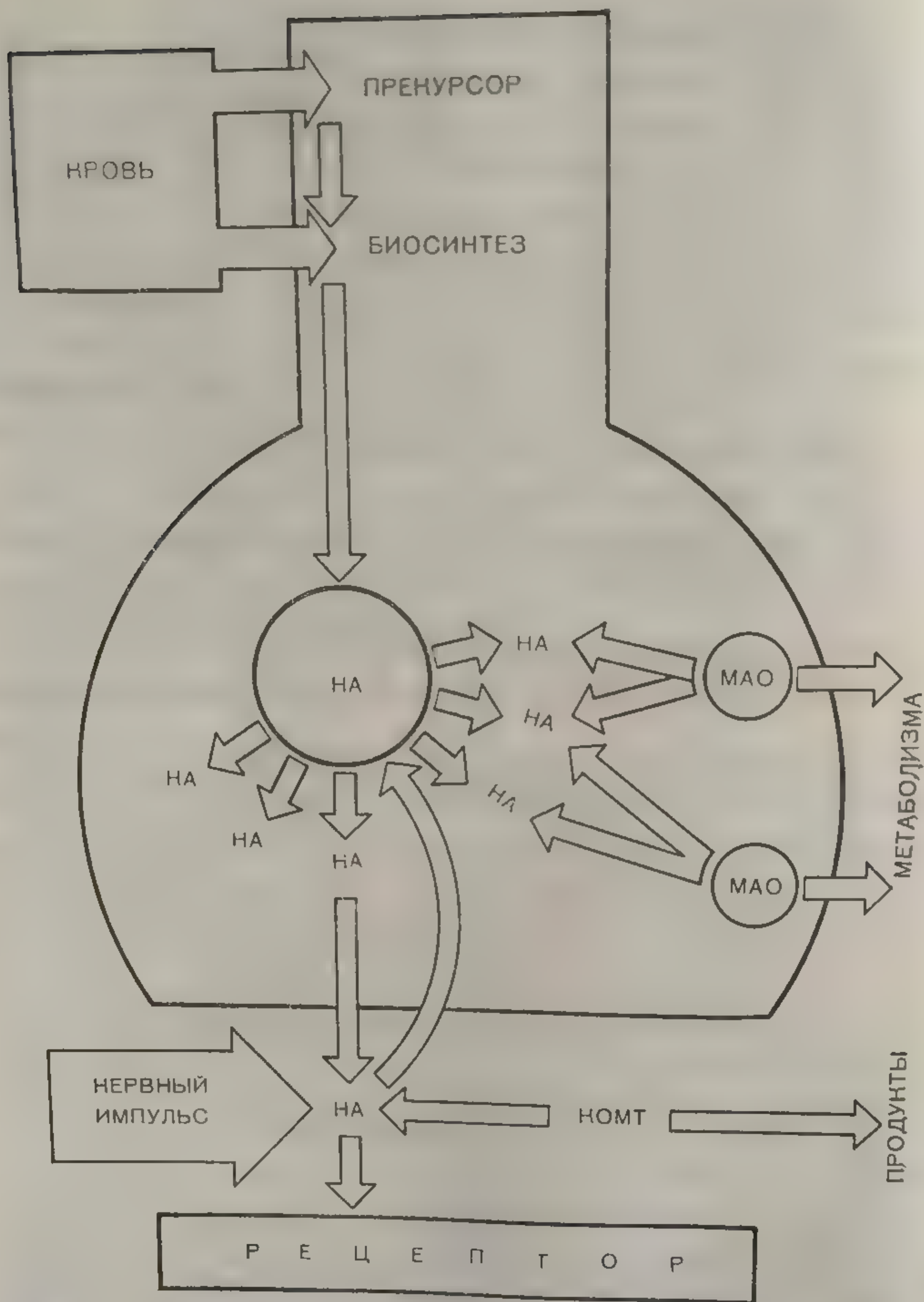


Рис. 4. Схематическое изображениенорадренергического сигнала в центральной нервной системе и нейромедиаторных функций норадреналина (НА).

щиеся как по своим функциональным свойствам, так и по химической чувствительности, — это  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Необходимо отметить, что функции серотонинергических структур мозга изучены недостаточно полно.

Исследование распределения серотонина в мозге показало, что оно, с одной стороны, крайне неравномерно, а с



другой стороны, значительно совпадает с распределением норадреналина (Himwich, 1960; Е. А. Громова, 1966) (см. рис. 2). Наиболее высока концентрация серотонина в гипоталамусе и среднем мозге, наиболее низка — в коре головного мозга и в мозжечке (Bogdanski e. a., 1957; Udenfriend, Bogdanski, 1957; Bertler e. a., 1960). Однако, в отличие от норадреналина, значительное количество серотонина обнаружено и в лимбической системе (Paasonen, McLean, Giarman, 1957; Himwich, 1960).

Серотонин в организме синтезируется из триптофана. Предшественником серотонина является 5-гидрокситриптофан — 5-ГТФ.

В настоящее время известно несколько путей метаболизма серотонина. Основной путь — это окислительное деаминарование при участии МАО. Конечным продуктом этого распада является 5-ОНУК. Возможен также процесс метилирования серотонина.

Доказана в настоящее время и возможность первичного ацетилирования серотонина с образованием пигмента мелатонина, который подвергается дальнейшему превращению (Е. А. Громова, 1966) (см. схему 2).

Необходимо отметить, что в мозге находится лишь небольшая часть серотонина — около 1%. Наибольшая же часть этого амина локализуется в кишечнике и тромбоцитах.

Dahlström и Fuxe (1964), Hillarp, Fuxe и Dahlström (1966), применяя методику флюоресцентной микроскопии, нашли, что в мозге имеется 9 типов серотониновых пейропов, расположенных главным образом в ретикулярной формации ствола мозга и в лимбической системе. Имеются также и серотониновые терминали, распространенные более широко, но, по данным этих авторов, в промежуточном мозге и в коре они единичны. Dahlström и др. обнаружили также синаптические везикулы, содержащие серотонин. По аналогии с катехоламинами предполагается, что серотонин в нервных клетках содержится в двух различных комплексах — в прочно и лабильно связанных запасах.

В настоящее время выделяют также различные по химической чувствительности серотониновые рецепторы. М-рецепторы, типичные для первой ткани, реагируют на морфин, кокаин и др. Д-рецепторы, характерные для гладких мышц, чувствительны к дибензимиину, дигидроэрготамину и др. (Wolleman, 1970).



Серотониновый обмен мозга очень автономен, так как серотонин не проходит через гемато-энцефалический барьер. В то же время его предшественник 5-ГТФ хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер и из него в центральной нервной системе легко синтезируется серотонин (Page, 1958).

Одним из первых предположение о медиаторной функции серотонина высказал Welsh (1954, 1957). Brodie и Shore (1956) на основании анализа поведенческого эффекта ряда фармакологических веществ также пришли к выводу, что в мозге, помимо адренергических и холинергических структур, имеются еще и серотонинергические структуры, в которых серотонин служит химическим медиатором нервных импульсов.

В дальнейшем Brodie и Shore высказали точку зрения, что в мозге имеются две основные системы: эрготропная и трофотропная (по Hess). Медиатором последней, по их мнению, является серотонин. Хотя многие эксперименты указывают на значительную роль серотонина в функциях мозга и возможную его роль как нейромедиатора, предположение, что серотонин служит передатчиком возбуждения парасимпатических структур, не подтвердилось.

По данным Benetato с соавторами (1961), серотонин участвует в регулировании тонуса и деятельности центральных адренергических механизмов. Существует также точка зрения, что серотонин играет важную роль в поддержании пульсаторных колебаний клеток олигодендроглии, способствующих нормальному обмену в тканях мозга (Woolley, Shaw, 1957). Однако вплоть до настоящего времени, несмотря на большой интерес исследователей и значительное число работ, значение серотонина в деятельности центральной нервной системы не совсем ясно, хотя нейромедиаторные его функции можно считать установленными и важная физиологическая роль этого амина несомненна (А. Д. Ноздрачев, 1959, 1962; Г. А. Чернов, 1960; Е. А. Громова, 1966).

Роль ацетилхолина как синаптического передатчика нервных импульсов не только в периферических синапсах, но и в центральной нервной системе за последнее десятилетие убедительно доказана отечественными и иностранными исследователями (М. Я. Михельсон, 1968; Г. Д. Смирнов, Р. Ю. Ильюченко, 1962; А. В. Вальдман, 1963; Robertis, 1967).

Из  
сов  
унифи  
перифе  
химиче  
Ряд  
лес ко  
части м  
и серот  
ловного  
Бнох  
тилхоли  
митохон  
пределе  
и ферме  
могут св  
па в фу  
распреде  
цифичны  
обнаруж  
холина и  
же время  
жания а  
состояния  
процессы  
держания  
Koizumi (  
и др. при  
ния обнару  
в частности  
ропов холи  
Устано  
ются как  
(Р. Ю. Иль  
Наличи  
сов в цент  
считается  
П. П. Дени  
Таким о  
рохимическ  
при участии  
катехолами  
медиаторов  
для разрабо  
4 Андохина И. г



Изучение ацетилхолиновой передачи нервных импульсов показало, что она является более распространенной и унифицированной для всей нервной системы (в том числе периферической) по сравнению с другими типами нейрорхимической медиации.

Рядом исследователей было установлено, что наибольшее количество ацетилхолина содержится в стволовой части мозга. В то же время, в отличие от катехоламинов и серотонина, ацетилхолин обнаруживается и в коре головного мозга.

Биохимические исследования показали, что как ацетилхолин, так и холинэстераза в основном находятся в митохондриальной фракции. Факты о неравномерном распределении в центральной нервной системе ацетилхолина и ферментов, участвующих в его синтезе и разрушении, могут свидетельствовать о неодинаковой роли ацетилхолина в функциях различных отделов мозга. Отмечено, что распределение и функционирование его в мозге менее специфичны, чем норадреналина и серотонина, в связи с чем обнаруживается меньшая связь между функцией ацетилхолина и поведенческими реакциями (Bryson, 1971). В то же время многочисленные исследования изменения содержания ацетилхолина при различных функциональных состояниях центральной нервной системы показали, что процессы возбуждения сопровождаются повышением содержания ацетилхолина (Bradley, Mollica, 1958). Curtis, Koizumi (1961), А. А. Вихрева, Ю. П. Лимапский (1964) и др. при помощи микроэлектродной техники исследования обнаружили наличие в центральной нервной системе, в частности в ретикулярной формации ствола мозга, нейронов холинергической природы.

Установлено, что в центральной нервной системе имеются как М-, так и Н-холинергические нейроны (Р. Ю. Ильюченко, 1965; П. П. Денисенко, 1965).

Наличие ацетилхолиновой передачи нервных импульсов в центральной нервной системе в настоящее время считается полностью доказанным (Т. М. Турпаев, 1962; П. П. Денисенко, 1965; Robertis e. a., 1967).

Таким образом, можно считать установленным, что нейрорхимические функции мозга осуществляются в основном при участии следующих нейромедиаторов: ацетилхолина, катехоламинов и, вероятно, серотонина. Выявление нейромедиаторов центральной нервной системы особенно важно для разработки биохимических концепций психозов, пред-



полагающих нарушение метаболизма биогенных аминов — веществ, служащих транмиттерами первых импульсов в мозге.

С этой точки зрения представляет интерес вопрос о том, какова же физиологическая роль медиаторных систем мозга (в первую очередь адренергической и серотонинергической) и каков поведенческий эффект при целенаправленном воздействии определенными препаратами на нейрохимические системы мозга.

Первые исследования нейрохимических функций ретикулярной формации показали, что в сетевидном образовании имеются адренергические элементы, активация которых вызывает генерализованную десинхронизацию ЭЭГ (Rothballer, 1957, 1959; Magoun e. a., 1961).

Эта активация не отличалась от изменения ЭЭГ, вызываемого прямым электрическим раздражением ретикулярной формации, а также от активации ЭЭГ, возникающей при использовании сильных раздражителей в эксперименте (В. Г. Агафонов, 1956; Dell, 1958, 1962; Monnier, 1960, 1961, и др.).

Вследствие этого возникло представление, что восходящая активирующая система мозга в значительной степени является адренергической по своей природе. Однако дальнейшее развитие нейрофизиологии и психофармакологии показало, что ретикулярная формация мозга не является однородной ни по своим функциональным свойствам, ни по нейрохимической характеристике (П. К. Анохин, 1958, 1968).

Поэтому встал вопрос, какие отделы сетевидного образования включают в себя адренергические функции и какова физиологическая роль адренергического субстрата ствола мозга.

Изучению локализации адренергических структур, участвующих в восходящей активации, посвящены эксперименты на животных с сечением мозга на различных уровнях и введением адреномиметиков.

Поскольку ни пост-, ни препонтальная перерезка мозга не изменяет возникновения реакции активации под влиянием симпатомиметических веществ, а перерезка по среднему мозгу ее устраняет, White и Daigneault (1959) пришли к выводу, что задняя часть среднего мозга необходима для проявления активирующего влияния вещества на кору головного мозга. Однако Rothballer (1959) нашел, что массивное разрушение мезэнцефалической покрышки в рост-



ральном направлении устраняет изменение ЭЭГ при введении адреналина.

Р. Ю. Ильюченко (1965) отметил активирующий эффект адреналина при введении его в желудочки мозга не только при интактном мозге, но и при *cerveau isolé*<sup>1</sup>, хотя в этих случаях реакция ЭЭГ была гораздо слабее. При использовании центральных адреномиметиков — фенамина и пирродрола Р. Ю. Ильюченко наблюдал реакцию активации биотоков коры при *encéphale isolé*<sup>2</sup> и при мезэнцефалических сечениях каудальнее *cerveau isolé*, а при премезэнцефалических сечениях реакция активации не вызывалась даже большими дозами препаратов.

Таким образом, эти исследования показали, что адренергические элементы входят в состав восходящей активирующей системы мозга и что адренергический субстрат, ведающий активацией биотоков коры, в основном расположен в ретикулярной формации среднего мозга.

Есть сведения, что адренергические элементы гипоталамуса также принимают участие в регуляции активирующего влияния на кору головного мозга.

Существенной чертой функции адренергического субстрата мозга является то, что любое возбуждение или подавление его функций сопровождается одновременными поведенческими изменениями, беспокойством, напряженностью животного или, наоборот, спокойным состоянием и сном (И. П. Анохина, 1961).

Наряду с наличием адренергических механизмов в восходящей активирующей системе мозга центральные адренергические структуры принимают участие и в осуществлении нисходящих влияний ретикулярной формации и гипоталамуса.

Помимо участия в нисходящих двигательных влияниях, адренергические структуры играют большую роль в центральном контроле вегетативных функций: тонуса сосудов, артериального давления, частоты сердцебиения, дыхания, электрического сопротивления кожи и т. д.

Любое изменение функционального состояния центральных адренергических элементов в большинстве случаев сопровождается соответствующими вегетативными сдвигами.

<sup>1</sup> *Cerveau isolé* — препарат мозга с перерезкой на уровне задних бугров четверохолмия.

<sup>2</sup> *Encéphale isolé* — препарат мозга с перерезкой спинного мозга на уровне С<sub>1</sub>.



Таким образом, адренергические элементы мозга, согласно многочисленным данным, в основном скопчены и расположены в подкорковых образованиях, в частности в ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамусе.

Однако исследованиями ряда авторов и в первую очередь Maggazzini (1955, 1962) было показано, что адреналин и адреналиноподобные вещества могут воздействовать непосредственно на функции коры головного мозга. В частности, Maggazzini выявил тормозящее воздействие адренергических веществ на проведение возбуждения через корковые синапсы.

Krnyevič и Phillis (1963) также установили, что электрофоретическое подведение катехоламинов к корковым нейронам вызывает депрессию синаптической передачи и подавление спонтанного разряда нейрона.

В гистохимических исследованиях Fuxe, Dahlström и Hillarp (1965) продемонстрировали, что в коре имеется специфический субстрат для воздействия адренотропных веществ — адренергические первичные окончания. В дальнейшем Г. Д. Смирновым и О. М. Виноградовой (1967) была проведена серия работ, которая привела к заключению, что адренорецепторные синаптические системы на уровне ретикулярной формации ствола мозга возбуждаются катехоламинами, а в коре угнетаются. Однако корковый эффект гораздо слабее и при введении адреномиметиков в кровь он маскируется активирующим влиянием ретикулярной формации.

Какова же биологическая роль адренергического субстрата мозга? Этот вопрос в значительной мере разработан П. К. Анохиным (1958—1968) и его сотрудниками (В. Г. Агафонов, 1956; А. И. Шумилина, 1959; М. М. Банцеева, 1962; К. В. Судаков, 1966, и др.).

Согласно многочисленным экспериментальным данным, адренергический субстрат сетевидного образования играет важную роль в формировании состояния напряжения, страха, агрессии, а также внимания и ориентировочно-исследовательской реакции.

Формирование ориентировочного рефлекса даже на индифферентный раздражитель происходит при участии адренергических структур мозга.

Особенно значительна роль центральных адренергических элементов при состояниях, связанных с опасностью для организма, требующих напряжения сил (П. К. Анохин, 1958).



При ситуациях, вызывающих у животных состояние стресса, напряжения, осторожность, оборонительную реакцию и т. д., отмечается значительное возбуждение центральных адренергических систем, сопровождающееся изменением уровня катехоламинов в мозге (А. И. Шумилина, 1959; М. М. Банцелина, 1962; Э. Ш. Матлина, 1972; Bliss, Swanziger, 1966, и др.).

Многочисленные исследования у людей показали, что в большинстве отрицательных эмоциональных реакций: страх, гнев, ярость, возмущение, напряжение, боль и т. д. сопровождаются напряжением симпатико-адреналовой системы (Gellhorn, Loofbourrow, 1966), увеличением катехоламинов в крови и повышенным их выделением (Selye, 1960; Levy, 1962).

Однако в данных случаях повышение уровня катехоламинов на периферии обусловлено активацией центральных адренергических элементов, так как перерезка мозга и разрушение среднего мозга и гипоталамуса в эксперименте на животных устраняют соответствующую эмоциональную реакцию и увеличение катехоламинов, вызванное стресс-ситуацией.

Таким образом, мы видим, что биологическая роль адренергического субстрата мозга главным образом проявляется как в условиях, требующих напряжения, концентрации внимания, так и в «трудных» ситуациях, возникающих под влиянием биологически отрицательных раздражителей. При этом характер общей реакции организма на отрицательные раздражители в основном регулируется адренергическими структурами мозга и во многом зависит от их функционального состояния (П. К. Апохин, 1968; Levy, 1962; Gellhorn e. a., 1967).

Физиологическая роль серотонинергических структур мозга до сих пор остается не совсем ясной. Результаты экспериментов, посвященных изучению этого вопроса, крайне противоречивы.

Детальное изучение характера влияния серотонина на электрическую активность мозга было проведено Mantegazzini (1957). В опытах на препаратах *encéphale isolé* кошки он установил, что интракаротидное введение серотонина вызывает отчетливую десинхронизацию биотоков мозга.

Денервация каротидных синусов, перерезка ствола выше продолговатого мозга не влияют на этот эффект. В то же время перерезка на уровне верхней границы среднего



мозга устраняла активирующее влияние серотонина на ЭЭГ. На основании своих опытов Mantegazzini сделал вывод, что серотонин активирует ретикулярную формацию мозга и неэффективен в отношении более ростральных отделов ретикулярной формации ствола мозга.

Однако М. Д. Машковский и Л. Ф. Рощина (1962), регистрируя биотоки различных областей коры головного мозга, мезэнцефалической ретикулярной формации, зрительного бугра и переднего двухолмия, обнаружили, что внутривенное введение серотонина вызывает появление медленных высокоамплитудных волн во всех отведениях, сопровождающееся повышением порогов реакции на раздражение седалищного нерва и нарушением усвоения ритмов светового мелькания.

Некоторые исследователи совсем не наблюдали существенных изменений ЭЭГ при введении серотонина (Domeg, Longo, 1962). Такое противоречие результатов заставило ученых искать новые пути исследования.

Согласно одним сведениям, серотонин не проходит через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), по другим данным — очень ограниченно проникает в мозг (Weil-Malherbe, 1956). Поэтому для исследований стали использовать предшественник серотонина 5-ГТФ, который прекрасно проникает через гемато-энцефалический барьер и из которого в мозге быстро синтезируется серотонин.

Согласно данным Costa с соавторами (1961), интракаротидное введение 5-ГТФ сопровождается двухфазными изменениями ЭЭГ: вначале синхронизацией, а затем десинхронизацией биоэлектрических потенциалов. При этом увеличение концентрации серотонина наблюдается главным образом в среднем мозге, на основании чего авторы предполагают, что серотонин воздействует преимущественно на ретикулярную формацию среднего мозга.

Детальное изучение механизма центрального действия серотонина провел Р. Ю. Ильюченко с сотрудниками (1963, 1965). Используя введение серотонина как в кровь, так и в желудочки мозга кроликов и кошек с вживленными в мозг электродами, они показали, что серотонин оказывает длительный и волнообразный электроэнцефалографический эффект. В первый период наступают изменения, характерные для активации, затем наблюдается восстановление исходного фона ЭЭГ (иногда с преобладанием медленных волн) и, наконец, вновь развивается активация, продолжающаяся уже в течение нескольких часов



(Р. Ю. Ильюченко, Л. А. Назаров, 1963; Р. Ю. Ильюченко, 1965).

Аналогичные этапы изменения ЭЭГ при введении серотонина интактным бодрствующим животным отметила и Е. А. Громова (1966).

Она уделяет особенно большое место в механизме действия серотонина в центральной нервной системе его влиянию на некоторые структуры преоптической и передней области гипоталамуса.

Г. Д. Смирнов и О. М. Виноградова (1967) подчеркивают дифференцированное влияние серотонина на различные уровни центральной нервной системы. Они нашли, что серотонин на уровне коры обладает угнетающим действием на синаптические системы и возбуждает нейроны ретикулярной формации среднего мозга. Таким образом, по их данным, механизм центрального действия серотонина совпадает с механизмом действия катехоламинов.

Некоторые исследователи придают большое значение воздействию серотонина на функции глиальных элементов мозга (Woolley, Shaw, 1954), которые, по их представлению, принимают участие в генезе биоэлектрических процессов в центральной нервной системе.

Результаты изучения роли серотонинергических структур мозга в ретикуляции поведения также противоречивы. Ряд исследователей получили тормозную реакцию животных на введение серотонина и его предшественников (Cook, Weidley, 1957).

В результате анализа эффекта серотонина на условно-рефлекторную деятельность и поведение экспериментальных животных А. Д. Ноздрачев (1959) приходит к выводу, что серотонин в первую очередь действует на подкорковые образования и вызывает ослабление как тормозного, так и возбуждательного процесса в коре головного мозга.

Однако, с другой стороны, многие экспериментаторы наблюдали, что увеличение серотонина в мозге животных, вызванное введением 5-ГТФ, иногда в комбинации с ингибиторами МАО, предотвращающими распад серотонина, приводит к возбуждению животных (Woolley e. a., 1954, 1963; Shore e. a., 1957; Udenfriend e. a., 1957).

Большой круг исследований воздействия эндогенного серотонина на поведение проведен при помощи веществ, которые предотвращают разрушение серотонина в мозге и этим способствуют его накоплению (ингибиторы МАО) или высвобождают связанный серотонин (резерпин).



С этой целью используются также антагонисты серотонина, например ДЛК.

Однако нам кажется, что на основании упомянутых экспериментов нельзя судить о центральном эффекте серотонина и о роли серотонинергических структур мозга в регуляции поведения, так как все указанные вещества оказывают параллельно существенное влияние и на обмен других биогенных аминов, в том числе катехоламинов.

Интересные исследования в этом отношении провели Freedman и Giarman (1963). Им установлено, что у собак и кошек, в отличие от крыс, мышей, других животных и человека, МАО мозга не принимает участия в распаде норадреналина. У собак и кошек главную роль в обмене катехоламинов играет КОМТ. Поэтому введение ингибиторов МАО у собак и кошек ведет к повышению в мозге в основном только серотонина, а у крыс и мышей — одновременно серотонина и норадреналина. В соответствии с этим Freedman и Giarman наблюдали состояние возбуждения под влиянием ингибиторов МАО крыс и мышей и отсутствие возбуждения у собак и кошек.

Эти факты, несомненно, указывают на ведущую роль накопления эндогенных катехоламинов в возникновении возбуждения под влиянием ингибиторов МАО.

Аналогичные факты, свидетельствующие о том, что система катехоламинов имеет непосредственное отношение к регуляции эмоционального состояния, в то время как серотонин оказывает лишь косвенное влияние на эти функции, приводит Kety (1967). Он отмечает, что  $\alpha$ -метилтирозин, блокирующий синтез КА, но почти не влияющий на серотонин, оказывает отчетливое успокаивающее действие, в то время как параклорфенилаланин, ингибирующий биосинтез серотонина, не вызывает успокоения и не обнаруживает каких-либо других отчетливых поведенческих эффектов.

В целом мы видим, что сведения о роли серотонинергических структур мозга в осуществлении функций центральной нервной системы и в регуляции поведения очень разнообразны. Некоторые авторы склонны думать, что серотонин оказывает многообразное и неодинаковое влияние на функциональное состояние различных структур центральной нервной системы (Р. Ю. Пльючепок, 1965; Е. А. Громова, 1966).

Многолетнее изучение медиаторных функций ацетилхолина привело к представлению о наличии холинореак-



тивных систем не только на периферии организма, но и в центральной нервной системе. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о наличии холинергических структур в ретикулярной формации среднего мозга и об их участии в механизме восходящей активации коры головного мозга (Р. Ю. Ильюченко, 1965; Bradley, Key, 1959; Himwich, 1960, 1965, и др.). Имеются также сведения о высокой холинергической активности нижней части ствола мозга.

Р. Ю. Ильюченко (1965) обнаружил в мезэнцефалической ретикулярной формации М-холинореактивные системы и высказывает предположение об их преимущественной роли в механизмах ретикулярно-кортикальной активации.

Наряду с этим имеются факты о широком представительстве Н-холинореактивных структур в коре мозга. Однако необходимо подчеркнуть, что холинергическая система передачи импульсов очень широко распространена в центральной нервной системе и практически принимает участие в передаче возбуждения на всех уровнях мозга (А. В. Вальдман, 1963).

По мнению Г. Д. Смирнова (1962), Р. Ю. Ильюченка (1965) и О. С. Виноградовой (1967), конечные корковые нейроны восходящей активирующей системы монохимичны по своей организации и все имеют холинергическую природу. Однако такая точка зрения разделяется не всеми исследователями (И. Туренко, 1965; П. К. Анохин, 1967, и др.).

Необходимо отметить, что хотя все холинотропные вещества оказывают заметное влияние на электрическую активность мозга, эти изменения на ЭЭГ не всегда сопровождаются одновременными характерными поведенческими сдвигами. Это существенное расхождение между картиной ЭЭГ и поведением было впервые отмечено Wikler (1952) на атропинизированных собаках, у которых во время бодрствования или даже возбуждения ЭЭГ носила характер, типичный для сна.

Bradley и Key (1959) показали, что, несмотря на то что атропин и скополамин вызывают появление в коре «сонного ритма», они не оказывают никакого общего угнетающего влияния на животных и на различные двигательные проявления ориентировочного рефлекса.

Таким образом, возникло представление о поведенческой и биоэлектрической «диссоциации», появляющейся



под влиянием холипотропных препаратов. На основе фактов исследователи приходят к выводу, что, хотя в тилкулярной формации имеются как адренергические, и холинергические механизмы и оба они принимают участие в восходящей активации, регуляция поведенческих аспектов реакции пробуждения и напряжения в основном осуществляется адренергическими структурами (Magoni, 1961).

Представляет большой интерес вопрос о функциональном и химическом взаимодействии различных нейрхимических структур мозга. Мы уже упоминали о том, что распад катехоламинов и серотонина может осуществляться одной и той же группой ферментов — МАО. До сих пор еще не найдено фактов, когда изменялась бы концентрация одних из этих аминов и не колебалось бы содержание других. Наоборот, имеется масса подтверждений очень тесной взаимосвязи функций системы катехоламинов и серотонина. Так, в регуляции фаз сна принимают участие как норадреналин, так и серотонин, причем определенное содержание одного из них служит сигналом запуска другого механизма. В отношении же роли ацетилхолина имеются уже более определенные сведения. Согласно М. Я. Михельсону (1963), Вигне (1968) и др. ацетилхолин обладает «триггерными» функциями в деятельности синапсов различной химической природы. Для того чтобы выделился нейромедиатор, например, в синапсе, необходимо первоначальное выделение определенного числа квантов ацетилхолина. Этот механизм объясняет экспериментальные факты, которые показывают, что увеличение содержания ацетилхолина в различных отделах мозга способствует значительному ускорению высвобождения норадреналина.

Однако эти эксперименты ставят вопрос о том, не является ли изменение функционального состояния центральной нервной системы, вызванное сдвигами концентрации ацетилхолина, результатом не только колебаний функций холинергических элементов, но и изменением деятельности других нейрхимических систем. В последние годы все больше складывается представление о том, что ацетилхолин является «универсальным» нейромедиатором, который не столько обладает самостоятельными специфическими (в плане влияния на поведение, эмоции и т. д.) функциями, сколько оказывает регулирующее воздействие на работу других нейрхимических структур мозга. Надо отметить, что хотя несомненно тесное взаимодействие и

взаим  
цент  
соотн  
Та  
ской  
стем  
оказы  
состоя  
депчес  
к рети  
Вп  
тевиде  
(1959-  
рии (Е  
декина  
различ  
ровочн  
сетевид  
них кон  
в перву  
действи  
адекват  
Это раз  
кулярно  
лено пр  
нейроно  
мости о  
деятель  
в них в  
функци  
деятель  
характер  
Пред  
рогеннос  
подтвер  
Более  
ском еди  
и тот же  
и то же  
скими ду  
холином,  
1967).  
способнос  
торы (С



взаимовлияние различных нейрохимических процессов в центральной нервной системе, интимные механизмы этих соотношений пока еще остаются не совсем ясными.

Таким образом, мы видим, что по своей нейрохимической организации мозг является сложной гетерогенной системой. В первую очередь это относится к структурам, оказывающим регулирующее влияние на функциональное состояние нейронов коры головного мозга и на ряд поведенческих, вегетативных и двигательных функций, — к ретикулярной формации ствола мозга.

Впервые вопрос о функциональной гетерогенности сетевидного образования был поднят П. К. Анохиным (1959—1967). Эксперименты сотрудников его лаборатории (В. Г. Агафонов, 1956; А. И. Шумилина, М. М. Банцелина, 1962; К. В. Судаков, 1966, и др.) показали, что различные по качеству биологические реакции (ориентировочная, оборонительная, пищевая и т. д.) возбуждают в сетевидном образовании различные и специфические для них комплексы нервных элементов. Эти нервные элементы в первую очередь оказывают специфическое активирующее действие на кору больших полушарий, мобилируя в ней адекватные для данной реакции подкорковые связи. Это различие отдельных биологических комплексов ретикулярной формации, по мнению П. К. Анохина, обусловлено прежде всего химической спецификой отдельных нейронов с характерным для них метаболизмом. В зависимости от типа реакции, эмоционального состояния, рода деятельности, необходимого организму в данный момент, в них вовлекаются группы нервных клеток, входящие в функциональную систему, обеспечивающие данный вид деятельности и обладающие специфической химической характеристикой.

Представление о функциональной и химической гетерогенности ретикулярной формации в дальнейшем нашло подтверждение в сотнях научных исследований.

Более того, была поколеблена точка зрения о химическом единстве нейрона. Исследования показали, что один и тот же нейрон центральной нервной системы (даже одно и то же нервное окончание) может обладать синаптическими пузырьками с различными медиаторами — ацетилхолином, норадреналином и серотонином (Г. Д. Смирнов, 1967). Было продемонстрировано, что нейрон имеет способность отвечать возбуждением на различные медиаторы (Curtis e. a., 1961). Подобные факты привели к пред-



ставлению о гетерохимичности нейронов, т. е. о наличии у одного нейрона различных по химической характеристике синапсов, в которых функционируют различные нейромедиаторы.

Новые наблюдения, относящиеся к тонкой структуре синапсов и механизму передачи возбуждения, свидетельствуют о том, что многие пресинаптические окончания содержат более чем одно активное вещество.

П. К. Анохин (1974) ставит вопрос о принципиальном пересмотре существовавшей точки зрения о ведущей роли электрических процессов в деятельности нейрона, в частности значение трансмембранных потенциалов и их «электрической суммации» на поверхности нервной клетки.

Глубокий анализ современных данных микронейрофизиологии, нейрохимии, генетики, а также результатов собственных исследований привел П. К. Анохина к выводу о том, что ставшая теперь очевидной разносторонняя интегративная деятельность нейрона возможна только на основе сложных и многообразных нейрохимических процессов, специфичных для осуществляемых в данный момент функций.

Таким образом, становится очевидным, что центральная нервная система обладает огромным количеством различных по функциональной и главным образом химической характеристике нейронов, нервных окончаний и синапсов. Наиболее важную роль в нейрохимических процессах мозга играют биогенные амины и ацетилхолин. Являясь медиаторами возбуждения в центральной нервной системе, эти вещества участвуют в формировании фактически любого рода деятельности, в том числе и психической. Поэтому не вызывает сомнения, что нарушения центрального метаболизма биогенных аминов или поломка их медиаторных функций неизбежно должны вести к извращению высшей нервной деятельности, психических функций и поведения, так как влекут за собой изменение функций соответствующих нейрохимических структур мозга, которые играют важную роль в регуляции различных форм деятельности животных и человека.

Изучение функций центральных нейрохимических структур, изменений их деятельности при психических заболеваниях, установление их непосредственной связи с динамикой патологического процесса дают возможность ответить на вопрос, являются ли нарушения центрального метаболизма биогенных аминов и связанные с ним нару-



шения нейрохимических процессов мозга одним из основных патогенетических звеньев развития психозов.

В настоящее время назрела необходимость проложить мост между биохимическими концепциями психозов и достижениями современной нейрофизиологии и нейрохимии мозга. Бурное развитие психофармакологии, усовершенствование методических приемов исследований дают новые возможности вскрытия специфики нейрохимических процессов в центральной нервной системе при психопатологических состояниях.

Исследование особенностей функционирования нейрохимических систем мозга при психических заболеваниях представляет большие трудности. Непосредственное изучение метаболизма биогенных аминов в мозге больных в настоящее время почти невозможно, особенно учитывая, что эти вещества практически не проникают через гематоэнцефалический барьер. С другой стороны, посмертные исследования концентрации КА, серотонина и других аминов в мозге больных шизофренией также не могут дать достоверных сведений, так как эти системы чрезвычайно лабильны и функции их значительно изменяются при любых внешних воздействиях, некоторых заболеваниях, при предсмертных состояниях, а также непосредственно после смерти.

Анализ литературных сведений и современных методических возможностей привел нас к выбору двух направлений в исследовании значения и особенностей нарушения нейрохимических процессов мозга в патогенезе психических заболеваний.

Первое из этих направлений — косвенное изучение функций нейрохимических систем мозга при психопатологических состояниях. При этом принималось во внимание, что широкое развитие психофармакологии, синтез большого числа новых психотропных препаратов, механизм центрального действия многих из которых хорошо изучен, дают возможность целенаправленного воздействия на различные нейрохимические процессы центральной нервной системы.

Нам представляется, что сочетание изучения особенностей нарушений некоторых функций центральной нервной системы и биохимических систем организма при психических заболеваниях с целенаправленным влиянием на деятельность конкретных хемореактивных структур мозга может дать представление о нарушениях нейрохимических



процессов центральной нервной системы при определенных психопатологических состояниях.

Используя это сочетание, в настоящей работе мы исследовали больных с различными типами, этапами течения и формами шизофренического процесса и больных с реактивными психозами.

С целью изучения особенностей функций нейрохимических систем мозга при шизофреническом процессе исследовались больные с различными типами и на различных этапах течения болезни, а также с различными клиническими формами шизофрении.

Реактивные психозы представляют собой хороший объект для изучения патогенеза психопатологических состояний, так как этиологический фактор здесь известен более точно, динамика течения болезни при них более закономерна и более подвержена терапевтическим воздействиям, наряду с этим феноменология клинической картины заболевания часто напоминает шизофрению. Сопоставление характера нарушений нейрохимических процессов мозга при сходных клинических состояниях различной этиологии представляет большой интерес в плане изучения патогенеза психопатологических синдромов. При исследовании больных реактивными психозами нас также интересовали особенности функций нейрохимических структур центральной нервной системы, свойственные динамике заболевания, различным типам и этапам его течения, а также характерные для определенных синдромов болезни.

Второе направление, которое мы использовали в настоящей работе, — экспериментальные исследования на животных. Эксперименты на животных дают значительно большие возможности для использования различных методических приемов и непосредственного изучения функций отделов мозга и нейрохимических систем.

Однако вопрос моделирования психопатологических состояний в эксперименте является чрезвычайно сложным и спорным. Поэтому, не пытаясь воспроизвести определенные психопатологические синдромы у животных, мы использовали в наших экспериментальных исследованиях следующие пути.

Во-первых, изучение нейрофизиологического и нейрохимического механизма центрального действия различных психотомиметических препаратов с попыткой выявления именно тех его компонентов, которые взаимосвязаны с развитием психопатологических состояний. Очевидно, что



знание механизма действия на центральную нервную систему веществ, при использовании которых возникают выраженные психотические реакции, может дать существенные факты для понимания патогенеза психопатологических состояний.

Во-вторых, учитывая, что изучались реактивные психозы, непосредственной причиной развития которых служат эмоциональное напряжение и психическая травма, параллельно проводилось также экспериментальное исследование особенностей функционирования нейрохимических систем мозга, возникающих под влиянием эмоционального стресса. Можно предполагать, что возникновение психических реакций в ответ на психическую травму имеет связь с нарушением деятельности тех систем мозга, функции которых в наибольшей степени подвержены влиянию эмоционального стресса.

Мы надеялись, что сопоставление результатов исследования психически больных с фактами, полученными в экспериментальных работах, даст возможность составить некоторое представление о характере нарушений нейрохимических процессов мозга, имеющих связь с развитием и течением некоторых психических заболеваний.



## НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Использование в экспериментах на животных веществ, которые в небольших дозах вызывают у людей психотические состояния, часто напоминающие по картине эндогенные психозы, дает большие возможности для изучения не только патогенеза психопатологических состояний, но и терапевтического эффекта психотропных препаратов, а также для исследования общих принципов регуляции психической деятельности.

Однако до сих пор нет четкого представления, какие же именно препараты считать психотомиметиками.

Как известно, очень многие вещества, принятые в больших дозах или в каких-то особых индивидуальных условиях, способны вызвать те или иные психические расстройства, однако это еще не дает основания отнести подобные вещества к психотомиметикам.

Выделение истинных психотомиметических препаратов очень важно, так как необоснованное расширение этой группы веществ значительно изменит общую картину результатов исследования механизма их действия.

Waser (1971) и другие авторы считают, что психотические состояния, вызываемые приемом очень больших доз различных препаратов и сопровождающиеся общим токсическим эффектом, а также делириозные состояния с нарушением сознания, которые иногда возникают при использовании холинолитиков, не являются основанием для включения этих препаратов в группу психотомиметиков. Очевидно, к разряду «истинных» психотомиметиков относятся вещества, которые в небольших дозах вызывают у людей возникновение психопатологических симптомов, как правило, при ясном сознании, и для которых психотомиметический эффект является основным. В настоящее время

известн  
ческой  
триптам

Одна

родную

1. Д

рекрести

и сниже

ков набл

считает,

ми псих

торах, на

2. Сп

всех гру

развиваю

и те же

фенона.

Эти ф

ность ме

использо

Наибо

клиничес

фффектов, в

бор обусл

мая ДЛК,

общего с

тот факт,

ляется в

торым авт

рата с ней

1964; Smu

ДЛК я

группы пси

лептически

организаци

Изучени

ных показ

условнореф

кает «фоби

боятся лест

вотных сов

животных п

розного сост

А. А. Фуфач

Б. Анохина И.



известны психотомиметики совершенно различной химической природы: фенилэтиламины, производные индола и триптамина, каннабинолы, гликолевые эфиры и др.

Однако имеются факторы, объединяющие эту разнородную группу:

1. Для большинства препаратов показано наличие перекрестной толерантности, т. е. при развитии привыкания и снижении чувствительности к одному из психотомиметиков наблюдается толерантность к другим. Roubicek (1967) считает, что перекрестная толерантность между различными психодизлептиками свидетельствует «об общих рецепторах, на которые они влияют».

2. Специфическими антидотами психотомиметиков всех групп, т. е. веществами, которые быстро купируют развивающиеся психотические состояния, являются одни и те же препараты, производные фенотиазина и бутирофенона.

Эти факты позволяют предполагать некоторую общность механизмов развития психических нарушений при использовании различных психотомиметиков.

Наиболее широкое распространение получило изучение клинических, нейрофизиологических и биохимических эффектов, вызываемых психотомиметиком ДЛК. Такой выбор обусловлен тем, что психотическая картина, вызываемая ДЛК, более ярка, типична, постоянна и имеет много общего с симптомами эндогенных психозов. Существен и тот факт, что психотомиметический эффект ДЛК проявляется в чрезвычайно малых дозах. Это позволяет некоторым авторам заподозрить близкое родство этого препарата с нейромедиаторными системами (Г. В. Столяров, 1964; Smythies, 1963).

ДЛК является наиболее характерным представителем группы психотомиметиков не только по своим психодизлептическим свойствам, но и по структурно-химической организации (Smythies, 1966).

Изучение эффекта ДЛК у экспериментальных животных показало, что он вызывает нарушение поведения и условнорефлекторной деятельности. У животных возникает «фобия высоты»: они боятся прыгнуть со станка, боятся лестничных пролетов. Отмечается стремление животных совершать стереотипные движения. У некоторых животных наблюдаются вялость, атаксия и развитие ступорозного состояния (Г. И. Мильштейн, Т. Г. Урманчеева, А. А. Фуфачева, 1963).



У экспериментальных животных под влиянием ДЛК возникает срыв поведенческих навыков и условнорефлекторной деятельности. Значительно нарушаются положительные условные слюноотделительные рефлексы, обонятельные рефлексы, рефлексы «избегания» и др. (И. Т. Курцин, 1966).

Введение ДЛК животным сопровождается рядом вегетативных сдвигов: учащением пульса, повышением артериального давления, тремором, пилоэрекцией, гипергликемией, нарушением секреции пищеварительных желез.

Большой интерес представляют исследования изменений электрической активности мозга, вызываемых ДЛК. Различными авторами изучаются как изменения спонтанных биопотенциалов различных отделов мозга, нарушения вызванной активности различных структур центральной нервной системы и электрической активности одиночных нейронов, так и воздействия ДЛК на первую передачу в специфических синаптических системах.

Bradley с соавторами (1968) изучали эффект ДЛК на кошках с различными сечениями мозга. У неанестезированных животных с хронически вживленными электродами ДЛК вызывал диффузную, низкоамплитудную, частую (15—30 Гц) активность, которая, однако, по наблюдениям авторов, не была похожа на обычную «реакцию внимания». В экспериментах Bradley и Elkes ДЛК не вызывал изменений ЭЭГ на препаратах мозга *encephale isolé* и *cerveau isolé*, что привело авторов к выводу о необходимости спинальных связей для развития эффекта ДЛК.

С другой стороны, Rinaldy и Himwich (1955, 1956), Himwich (1965) нашли, что ДЛК вызывает активацию ЭЭГ. Это явление связывается ими со стимуляцией мезодienceфалической активирующей системы. По мнению этих авторов, активация ЭЭГ в данном случае носит неспецифический характер и аналогична активации, вызываемой другими стимуляторами центральной нервной системы. Rinaldy и Himwich также нашли, что ДЛК снижает порог ЭЭГ-активации на прямое раздражение ретикулярной формации. При значительном повышении дозы ДЛК или при длительном его использовании может развиваться обратный эффект: появление медленных высокоамплитудных колебаний типа «сонной кривой».

Вместе с тем Г. И. Мильштейн, Т. Г. Урманчеева и А. А. Фуфачева (1963) получили совершенно противоположный эффект ДЛК, изучая электрическую активность



мозга обезьян. Они наблюдали значительное замедление колебаний на корковой ЭЭГ и появление регулярных всплесков гиперсинхронизированных волн. В то же время авторы не отметили никаких изменений в биотоках хвостатого тела, покрывке белого шара, гипоталамуса, гиппокампа и таламуса.

В настоящее время известно, что все психотомиметики в обычно употребляемых дозах вызывают активацию биотоков мозга, которая сопровождается снижением порогов реакций (Bradley, Duffield, 1972).

Несколько особняком стоят гашиш (марихуана) и его составные компоненты, которые также вызывают arousal-реакцию, но только при высоких дозах препарата.

Под влиянием ДЛК облегчается проведение возбуждения по специфическим путям и возникновение первичных ответов в слуховой и зрительной коре, но угнетается проведение возбуждения в таламокортикальных и ретикулярных путях.

Хорошо известны работы Marrazzi и Hart (1955), изучавших воздействие различных препаратов на корковые синапсы. Используя транскаллозальный вызванный потенциал и введение веществ в сонную артерию, авторы показали, что ДЛК снижает амплитуду постсинаптического компонента транскаллозального ответа. Аналогичный тормозной эффект на проведение возбуждения через корковые синапсы оказывали и вещества из группы катехоламинов.

В противоположность этим данным С. Я. Арбузов, А. Е. Александров, В. М. Виноградов и С. Ф. Фролов (1965) обнаружили у неанестезированных кроликов увеличение под влиянием ДЛК амплитуды электроположительных волн первичных корковых ответов на зрительное раздражение. Одновременно наблюдалось укорочение латентного периода первичного ответа.

Еще раньше Purpura (1956), а в дальнейшем Evarts (1957) отметили дифференцированное влияние ДЛК на системы с различной синаптической организацией. При введении ДЛК в небольших дозах (20—30 мкг/кг) возникает облегчение вызванных потенциалов в слуховых и зрительных отделах коры мозга у неанестезированной кошки. При повышении дозы ДЛК наступает дифференцированная депрессия слухового ответа, а зрительный первичный ответ продолжает оставаться облегченным.

Оригинальную концепцию принципа действия ДЛК на функции центральной нервной системы представили



Bradley и Key (1953, 1959). Эти авторы обнаружили, что ДЛК очень мало изменяет реакцию активации ЭЭГ, вызванную прямым электрическим раздражением ствола мозга, но значительно влияет на порог реакции активации в ответ на периферические сенсорные стимулы. На основании этих фактов авторы делают выводы, что ДЛК воздействует на коллатеральные входы возбуждения. Позднее авторы пришли к выводу о дифференцированном афферентном коллатеральном входе в сетевидное образование ствола мозга и вследствие этого о различном влиянии на него психотропных препаратов.

Однако надо отметить, что концепция Bradley и Key о воздействии психофармакологических веществ на коллатеральный афферентный вход в ретикулярную формацию не нашла поддержки, тем более что в дальнейшем было продемонстрировано непосредственное влияние ДЛК на функции отдельных нейронов.

Так, Bradley совместно с Wolstencroft (1965), используя микроионофоретическое подведение препаратов к отдельным клеткам различных отделов ствола мозга, обнаружили, что ДЛК тормозил деятельность 10 из 41 исследованного нейрона, причем оказывал подавляющее действие как на спонтанную, так и на вызванную активность.

Аналогичные результаты получили Krnjević с соавторами (1963), изучая функции отдельных кортикальных нейронов. В этих опытах ионофоретическое введение ДЛК также подавляло деятельность некоторых нервных клеток коры.

Особый интерес представляют сведения о влиянии ДЛК на функциональное состояние различных образований лимбической системы. Однако в этой области факты несколько противоречивы.

В экспериментах Adey (1964) ДЛК и другие психотомиметики вызывали вспышки спайкообразной активности в гиппокампе. При малых дозах ДЛК (25 мкг/кг) эти разряды оставались в пределах гиппокампа, при повышении же дозы — иррадиировали в амигдалу, таламус и сетевидное образование среднего мозга. Возникновение судорожных разрядов сопровождалось нарушением поведения и невозможностью животного выполнить тесты, связанные с функцией кратковременной памяти. Автор предполагает, что влияние на гиппокамп является одной из основных сторон действия психотомиметиков.



Однако Eldelberg, Long, Miller (1965) не согласны с подобными выводами. Они считают, что основной локализацией действия ДЛК в лимбической системе является миндалина. Все изучавшиеся ими галлюциногены вызывали изменение электрической активности амигдаларного комплекса, что дало основание считать его специфичной «точкой приложения» для действия этих веществ. Эти авторы подчеркивают, что изменения в лимбической системе ведут к выраженным нарушениям поведения. С другой стороны, Stumpf (1964) на основании своих опытов пришел к выводу, что ДЛК нарушает связь между перегородкой и гиппокампом, что приводит к дисфункции лимбических структур.

В отношении нейрохимической характеристики действия ДЛК и других психотомиметиков также имеются различные точки зрения.

Если одни исследователи указывают, что механизм действия галлюциногенов связан с влиянием на адренергические структуры мозга (С. Я. Арбузов и др., 1965), то другие считают, что психотомиметический эффект обусловлен изменением метаболизма серотонина.

При изучении взаимного влияния ДЛК и резерпина получены противоположные факты. Если одна группа исследователей указывает, что резерпин является антагонистом ДЛК и купирует его действие, то другая, наоборот, приводит факты, свидетельствующие о том, что резерпин обостряет эффект ДЛК как в экспериментах на животных, так и в исследованиях на людях (Г. В. Столяров, 1964).

Разноречивость этих фактов заставила Votava, Glisson, Himwich (1967) провести специальное исследование, посвященное взаимному влиянию ДЛК и резерпина на поведение животных и содержание биогенных аминов мозга. Этими авторами отмечено, что при использовании резерпина наблюдается заторможенное, пассивное состояние животных, совпадающее со снижением содержания серотонина и катехоламинов в мозге. При воздействии ДЛК у животных отмечались некоторое беспокойство, тремор, пилореция. Уровень серотонина мозга в этих случаях несколько повышался, а катехоламинов — понижался. При совместном воздействии ДЛК и резерпина животные были резко возбуждены: бегали, прыгали, кричали, проявляли агрессивность, одновременно отмечалось значительное снижение порога реакции на периферические стимулы. При этом содержание серотонина в центральной нервной си-



стеме несколько снижалось относительно нормы (по меньшей мере, чем при действии одного резерпина), а катехоламины мозга полностью исчезали.

Эти эксперименты показывают не только значительное усиление действия ДЛК при комбинации с резерпином, но и демонстрируют ведущую роль нарушения метаболизма катехоламинов мозга в развитии наблюдавшихся поведенческих реакций.

Необходимо отметить, что серотониновая гипотеза механизма действия психотомиметиков имеет много сторонников. Известно, что ДЛК и другие психотомиметики увеличивают уровень серотонина мозга при одновременном снижении норадреналина. Параллельное снижение концентрации 5-ОНУК приводит к выводу, что психотомиметики замедляют метаболизм серотонина. Однако Brawley и Duffield (1972) отмечают, что подобное же воздействие на систему серотонина оказывают и многие другие вещества, не обладающие психотомиметическим действием.

Объяснения, каким же образом психотомиметики воздействуют на серотониновые системы мозга, крайне противоречивы. Одна из гипотез предполагает, что ДЛК тормозит пресинаптическое высвобождение серотонина. С другой стороны, имеются факты, что ДЛК воспроизводит эффект серотонина на некоторые вегетативные функции.

Существует точка зрения, что психотомиметики в основном оказывают действие на серотонинсодержащие нейроны ядер шва, причем этот эффект осуществляется на постсинаптическом уровне (Brawley, Duffield, 1972).

В лаборатории Bradley (Boakes e. a., 1970) были проведены микроионофоретические исследования действия ДЛК на нейроны ствола мозга. Эксперименты продемонстрировали, что ДЛК оказывает антагонистическое действие на активацию нейронов, вызываемую серотонином, а также вызываемую глутаматом в нейронах, возбуждающихся серотонином. В случае тормозной реакции нейронов на подведение серотонина ДЛК заметного эффекта не оказывает.

Авторы полагают, что описанные механизмы могут служить основой психотомиметического действия препарата.

Слабым местом в серотониновых гипотезах механизма действия галлюциногенов являются факты, свидетельствующие о том, что препараты, химически им родственные, но не обладающие психотомиметическими свойствами,



оказывают аналогичное влияние на серотониновые системы мозга.

Так, хорошо известно, что бром-ДЛК (BOL-148) значительно влияет на метаболизм и функции серотонина, но не является психотомиметиком.

В исследованиях Bradley с соавторами (1970) BOL-148 оказывал качественно такое же действие на серотониновые нейроны ствола мозга, как и ДЛК, хотя и в несколько более слабой степени.

С другой стороны, установлено, что все психотомиметики также влияют и на метаболизм катехоламинов мозга, значительно снижая концентрацию норадреналина мозга. Эти факты заставили Costa (1960) провести интересное исследование по сопоставлению антисеротониновой и адренергической активности некоторых препаратов со степенью их психотомиметического эффекта.

В этих исследованиях было выявлено, что психотомиметическим эффектом обладают только те вещества, которые независимо от характера влияния на серотониновые системы проявляют выраженную адренергическую активность (см. табл. 1).

В последнее время выполнено много работ по изучению механизма действия гашиша (марижуаны) и основных его действующих компонентов:  $\Delta_1$ - и  $\Delta_9$ -тетрагидроканнабиолов.

Полученные факты в основном повторяют результаты экспериментов с другими психотомиметиками. Тетрагидроканнабиолы повышают уровень серотонина мозга, при этом тормозится синтез серотонина и уменьшается скорость истощения серотонина, вызванного резерпином (Sofia e. a., 1971). С другой стороны, тетрагидроканнабиолы, как и другие галлюциногены, снижают содержание норадреналина в мозге и увеличивают скорость исчезновения введенного меченого норадреналина (Schildkraut, Effron, 1971). Аналогичные сдвиги в метаболизме биогенных аминов вызывают и препараты из группы амфетаминов (Sofia e. a., 1971).

Исследования механизмов психотомиметического эффекта в значительной степени затрудняет тот факт, что сейчас известно большое число галлюциногенов различной химической природы, каждый из которых обладает свойственным ему влиянием на некоторые функции организма, которые не всегда имеют связь с развитием психотических состояний.



Несомненно, что далеко не все описанные влияния психотомиметических препаратов взаимосвязаны с генетическими психопатологическими проявлениями. Наряду с этим неизбежно возникает вопрос, идентичен ли механизм действия различных психотомиметиков, влияют ли они на одни и те же системы, структуры, функции организма или же пути возникновения психопатологических состояний при действии отдельных препаратов различны.

Необходимо отметить, что клиническая картина развернутого действия отдельных психотомиметиков несколько отличается, хотя в целом психотические состояния, возникающие под влиянием «истинных» галлюциногенов, укладываются в общую картину галлюцинаторно-параноидного синдрома.

В настоящее время существует несколько точек зрения на упомянутую проблему. Некоторые исследователи предполагают, что различные психотомиметики имеют различные «точки приложения» в центральной нервной системе, особенно в их биохимической характеристике (Г. И. Мильштейн, Л. И. Спивак, 1971; Longo, 1972). Другие, наоборот, придерживаются мнения об «общности рецепторов», на которые влияют галлюциногены, считая, что механизм их центрального действия принципиально общий (Snyder *et al.*, 1970). И, наконец, существует гипотеза «общего конечного пути» в механизме действия психотомиметических препаратов, согласно которой отдельные галлюциногены в силу своих специфических особенностей на первых этапах действия вызывают в организме различные сдвиги, которые, однако, различными путями приводят к идентичным изменениям функций центральной нервной системы, которые и являются основой психотического состояния (Brawley, Pos, 1967; Brawley, 1972).

Таким образом, на уровне современных знаний о принципах действия психотомиметиков, на наш взгляд, центральным является вопрос, какие из многочисленных изменений функций организма, возникающих под влиянием различных галлюциногенов, являются причиной развития психопатологических состояний. Мы избрали следующие пути подхода к изучению этого вопроса.

1. Сопоставление механизма действия на центральную нервную систему психотомиметиков из различных химических групп (для выявления общего звена в принципе их действия, которое может явиться основой развития психических расстройств). 2. Изучение других очень близких по



химическому строению веществ, но не обладающих психотомиметическим эффектом (для выявления воздействий на центральную нервную систему, свойственных отдельным психотомиметическим препаратам, но не имеющих связи с развитием психотического состояния).

При изучении механизма центрального действия различных психотомиметиков и при попытке выявить общий принцип их влияния на центральную нервную систему нас интересовали две характеристики этого действия: 1) нейрофизиологическая, т. е. выявление тех структур, процессов и систем, на которые воздействуют различные психотомиметики; 2) нейрохимическая, т. е. изучение нейрохимической природы нарушения функций этих структур и систем мозга.

В соответствии с этим в нашей работе использовался комплекс нейрофизиологических, нейрохимических, биохимических и гистохимических методов.

Изучался механизм действия психотомиметиков из различных химических групп: ДЛК, фенамина (амфетамина), петролейного и спиртового экстракта гашиша. В качестве контроля исследовался механизм центрального действия парабромметамфетамина (V-111). Этот препарат в многочисленных фармакологических тестах на животных проявил себя как типичный психотомиметик, в том числе как ДЛК (Knoll, Vizi, 1970). Предполагалось, что это новый галлюциноген. Однако испытания на людях показали, что V-111 не обладает психотомиметическим действием. Изучение такого препарата представляло большой интерес, так как, несомненно, в комплексе его влияния на функции центральной нервной системы имеется много общего с действием психотомиметиков, но отсутствуют именно те компоненты, которые являются основой развития психопатологического состояния.

#### НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТОМИМЕТИКОВ

Системное (внутривенное, внутримышечное и т. д.) введение психотомиметиков, вероятно, не может дать ответ на все поставленные вопросы. В этих случаях трудно судить о первичности и вторичности изменений функций тех или иных отделов мозга. Поэтому в проводимых исследованиях использовались также микроинъекции изучавшихся препаратов в различные отделы мозга.



## Системное введение психотомиметиков

Кроликам с хронически вживленными в мозг электродами в краевую вену уха вводились ДЛК (20—50 мкг/кг), фенитин (10—20 мг/кг). В процессе экспериментов внутривенно вводили также аминазин (1 мл 1% раствора), амизил (1 мл 0,1% раствора), серотонин (1 мл 0,1% раствора), карбохолин (0,1 мл 0,01% раствора).

Подкорковые электроды из изолированной нихромовой проволоки диаметром 0,1—0,2 мм вживляли в ретикулярную формацию среднего мозга (РФ), медиальные ядра таламуса, фимбрии гипоталамуса, вентро-медиальные и вентро-латеральные ядра гипоталамуса и в некоторых опытах — в амигдалу. Координаты подкорковых образований мозга определялись по стереотаксическому атласу Monnier и Gangloff (1961).

Эксперименты начинались через 4—7 дней после операции. Изучались поведение животных, энцефалограмма коры и подкорковых образований мозга, дыхание, ЭКГ, ориентировочные и оборонительные реакции, пороги болевых реакций. В качестве раздражителей использовались: прерывистый свет, звук и импульсное электрическое раздражение задней лапы в течение 1 с, длительность импульса — 1 мс, частота — 100 Гц. Напряжение повышалось начиная с подпороговых величин.

На фоновой ЭЭГ бодрствующего кролика, адаптировавшегося в экспериментальной обстановке, регистрировались асинхронные медленные (0,5—5 Гц), различной амплитуды колебания. Изменения во внешней обстановке (вход экспериментатора в кабину, случайный шум и т. д.) и применение раздражителей вызывали реакцию активации био-токов мозга, выражавшуюся десинхронизацией колебаний в сенсо-моторных отделах коры и появлением регулярного ритма 4—7 Гц в затылочной коре и подкорковых образованиях.

При внутривенном введении бодрствующим кроликам 20—50 мкг/кг ДЛК наблюдали отчетливые изменения в поведении животного, которые начинали появляться через несколько минут после инъекции ДЛК и достигали максимума через 10—15 мин. Кролики становились напряженными, беспокойными, вздрагивали при малейшем шорохе, вырывались из станка, грызли провода, постоянно делали нюхательные движения, периодически кричали. При высвобождении животного из станка у него отмечались повышенная боязливость, состояние «страха» и элементы агрессивности. В целом поведение носило необычный, беспорядочный характер. Дыхание становилось частым, форсированным, хотя частота пульса существенно не изменялась.



Через несколько минут после внутривенного и через 30—40 мин после подкожного введения 10—20 мг/кг фенампина животные также становились напряженными, реактивность на внешние стимулы повышалась.

При внутривенном введении экстракта гашиша низкие дозы (до 1 мг/кг дельта-1-тетрагидроканнабинола —  $\Delta_1$ -THC) оказывали седативное, успокаивающее действие на животных, но при повышении дозы до 2,8—3 мг/кг  $\Delta_1$ -THC у кроликов также наблюдалось возбужденное состояние, повышенная реактивность на раздражители.

После введения 7—10 мг/кг парабромметамфетамина (V-111) у животных также отмечались напряжение и повышенная возбудимость, но выраженные в более слабой степени, чем при инъекциях указанных выше препаратов.

Все указанные препараты вызывали активацию биотоков всех изучавшихся областей коры и подкорки мозга, но различную по степени и электрическому выражению.

После инъекции ДЛК на ЭЭГ гиппокампа, коры, минда-лы, медиального таламуса и ретикулярной формации среднего мозга исчезали медленные высокоамплитудные волны и наблюдались отчетливые явления активации био-электрических колебаний.

Однако если активация биотоков сенсо-моторной коры выражалась, как обычно, появлением частых низкоамплитудных десинхронизированных колебаний, характерных и для других типов активации, то в подкорковых образованиях и затылочной коре в отличие от активации, вызываемой физиологическими воздействиями, были типичны низкая амплитуда синхронизированного ритма 4—7 Гц, плохая его выраженность и наложение на этот ритм частых низкоамплитудных разрядов (рис. 5).

В части опытов регулярный тета-ритм после введения ДЛК полностью отсутствовал, хотя отмечались все признаки генерализованной активации биотоков мозга.

На фоне действия ДЛК значительно понижался порог реакций на раздражители, причем эта реакция, особенно на болевой стимул, часто сопровождалась общим двигательным возбуждением животного.

При низких дозах экстракта гашиша (до 1 мг/кг  $\Delta_1$ -THC) на ЭЭГ преобладали синхронизированные высокоамплитудные медленные колебания, однако реакции на раздражители (свет, звук) становились более выраженными и длительными. Пороги реакций на электрокожный болевой раздражитель снижались. При повышении дозы



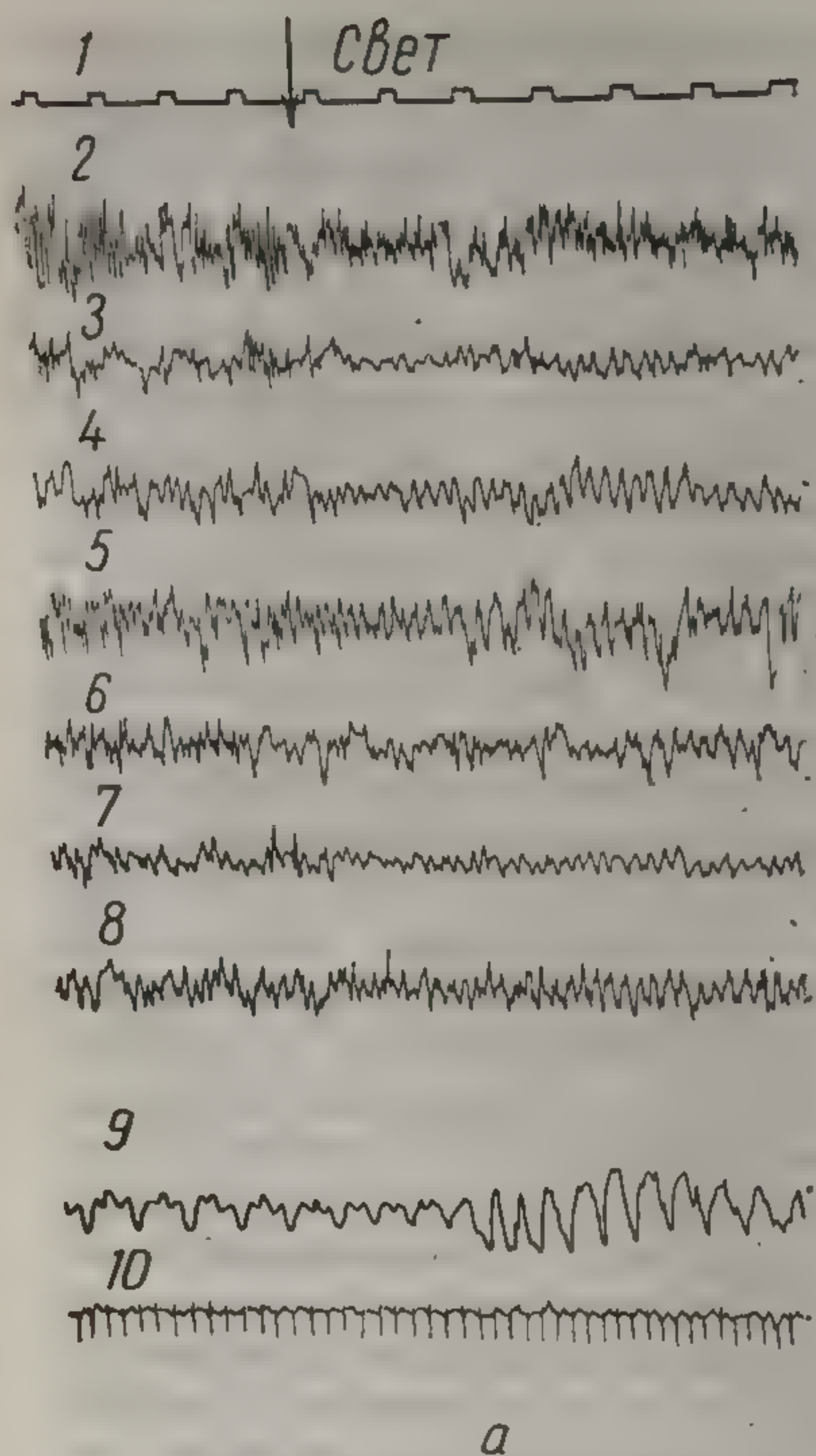


Рис. 5. Внутривенное введение ДЛК и аминазина. Хронический опыт на кролике.

а — фоновая запись; б — через 15 мин после введения 100 гамм ДЛК; в — через 15 мин после введения 1 мл 1% раствора аминазина. 1 — отметка времени (1 с) и раздражения; 2 — ЭЭГ правой сенсо-моторной области коры; 3 — ЭЭГ левой сенсо-моторной области коры; 4 — ЭЭГ правой затылочной области коры; 5 — ЭЭГ левой затылочной области коры; 6 — ЭЭГ гипоталамуса (вентро-медиальное ядро); 7 — ЭЭГ таламуса; 8 — ЭЭГ ретикулярной формации среднего мозга справа; 9 — регистрация дыхания; 10 — ЭКГ.

гашиша на ЭЭГ также отмечались генерализованные частые десинхронизированные колебания.

Введение 10—20 мг/кг фенамина вызывало отчетливую активацию биотоков мозга во всех отведениях с преобладанием частых низкоамплитудных десинхронизированных волн. Наименьшая степень активации отмечалась при введении V-111. Лишь в отдельных экспериментах обнаружались стойкие явления активации ЭЭГ, при этом регулярный тета-ритм оставался сохранным.

Предварительные или последующие инъекции адреналина (0,15—0,3 мг/кг) и серотонина (0,3—0,7 мг/кг) усиливали эффект ДЛК. Действие же V-111 усиливалось только серотонином. Введение аминазина (1,5—3 мг/кг) полностью купировало действие ДЛК, амфетамина и V-111 на ЭЭГ и поведение животных. Через несколько



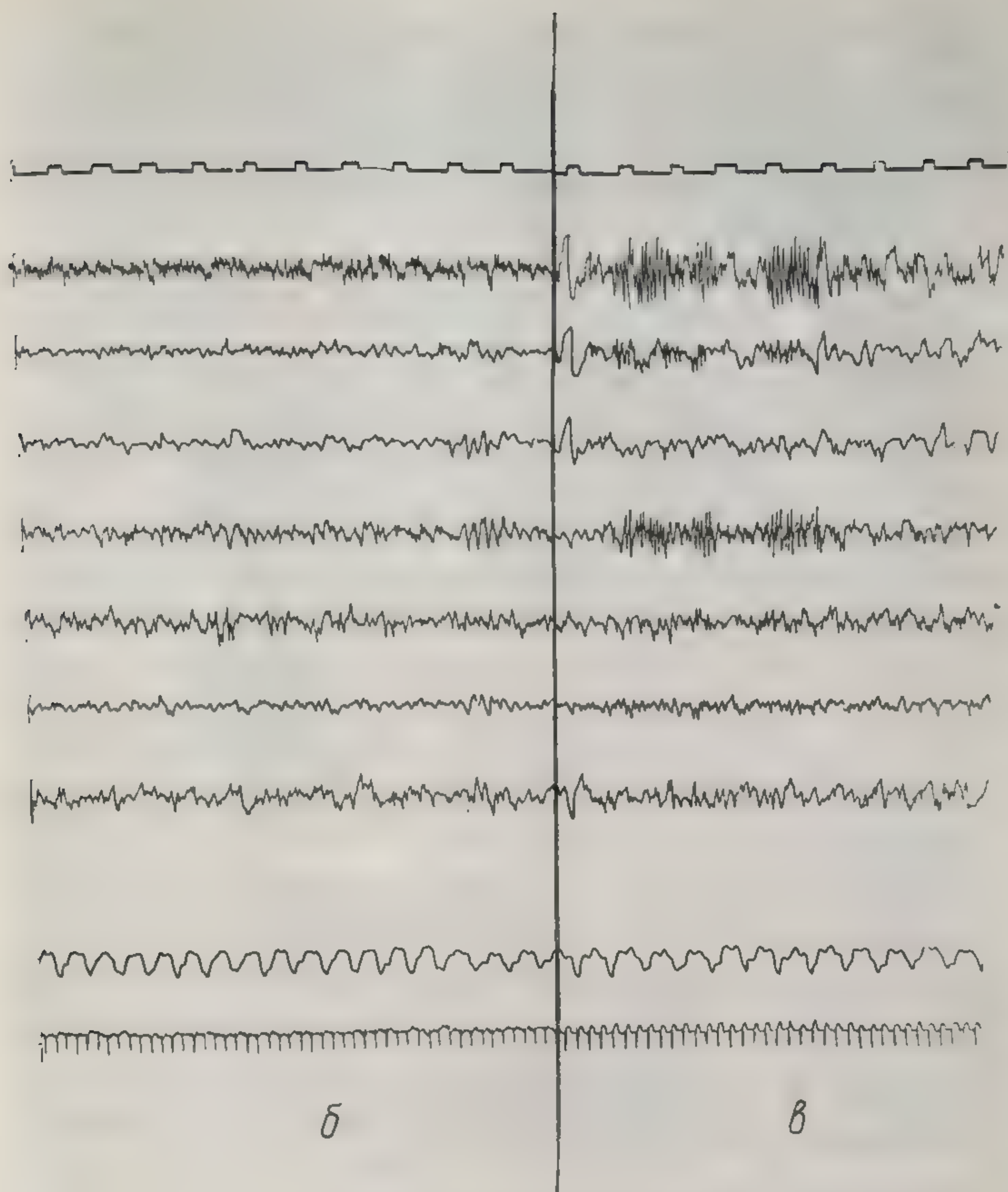


Рис. 5 (продолжение).

минут после инъекции животное успокаивалось и в ряде случаев через 15—20 мин засыпало. На ЭЭГ появлялись генерализованные высокоамплитудные колебания с перцептическими веретенами, состоявшими из частых высокоамплитудных волн. Биоэлектрические и поведенческие реакции на раздражители на этом фоне отсутствовали (рис. 5). Введение аминазина на фоне действия гашиша купировало эффект последнего на биотоки мозга и поведение, но подобная комбинация оказывала отрицательное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.



Инъекция амизила (1—1,5 мг/кг) на фоне ДЛК, фенамина, гашиша и V-111 лишь блокировала активацию биотоков мозга, но не оказывала существенного влияния на поведение животного: кролики оставались несколько напряженными, беспокойными, неадекватно реагировали на малейший шум, скрип и т. д.

При экспериментах с длительным (в течение 7 дней) ежедневным введением ДЛК, гашиша и фенамина в тех же дозах у всех животных через 7 дней на фоновой ЭЭГ регистрировались генерализованные медленные высокоамплитудные волны. Только при использовании фенамина отмечались отдельные участки десинхронизации. Особенно сильно дезактивация биотоков мозга была выражена при 7-дневном использовании ДЛК. В этих случаях на ЭЭГ наряду с медленными волнами периодически появлялись веретена, состоящие из высокоамплитудных колебаний. Животные были спокойными, иногда сонливыми. Пороги реакций на раздражители повышались. Дополнительное введение на этом фоне обычной дозы ДЛК не вызывало существенных сдвигов изучавшихся функций, более того увеличение дозы ДЛК до 100 мкг/кг не изменяло регистрировавшихся показателей.

Введение фенамина кролику, получавшему в течение 7 дней ДЛК, также не оказывало эффекта. Эти факты свидетельствуют не только о развитии толерантности к ДЛК, но и о наличии перекрестной толерантности к фенамину. Можно думать, что в результате семидневного введения ДЛК наступают такие сдвиги в нейрохимических системах мозга, которые препятствуют проявлению действия психотомиметических препаратов.

#### Локальное введение психотомиметиков в различные отделы мозга

**Хронические опыты.** В ретикулярную формацию среднего мозга или в медиальный отдел таламуса, или в фимбрию гиппокампа вживлялась металлическая канюля соответствующей длины диаметром 0,3—0,6 мм. В просвет канюли был введен мандрен, достигающий до ее среза.

Эксперименты проводились через 5—7 дней после операции.

Как в хронических, так и в острых опытах регистрация ЭЭГ, дыхания, ЭКГ и ЭМГ производилась на 15-канальном электроэнцефалографе «Альвар» и 16-канальном электроэнцефалографе «Кайзер».

Дыхание регистрировалось при помощи пьезодатчика. ЭКГ и ЭМГ отводились при помощи игольчатых электродов. В качестве раздражителя применялись: прерывистый свет, звук и электриче-



ское раздражение задней лапы в течение 1 с. Локализация электродов и канюль контролировалась морфологически.

В процессе хронических опытов бодрствующему кролику непосредственно в РФ, в медиальный таламус или в гиппокамп вводилось 0,5—8 мкг/кг ДЛК в 0,05—0,1 мл раствора. Аналогичным способом и в том же объеме на фоне действия ДЛК вводили 0,1 мг/кг амизила и 1 мг/кг аминазина.

Для контроля использовали введение того же объема (0,05—0,1 мл) физиологического раствора.

Фоновая ЭЭГ кролика, адаптировавшегося к условиям эксперимента, была такой же, как и в предыдущих опытах.

Контрольные инъекции 0,1 мл физиологического раствора в РФ, медиальный отдел таламуса и фимбрии гиппокампа, как правило, не сопровождалась изменениями биотоков мозга и поведения животных. Регистрировавшуюся в некоторых экспериментах кратковременную активацию ЭЭГ (10—20 с) мы относили за счет раздражения бодрствующего животного, связанного с процедурой введения.

При введении неанестезированному кролику микродоз ДЛК непосредственно в ретикулярную формацию среднего мозга отмечались изменения поведения и ЭЭГ, аналогичные описанным выше, но они были более выраженный и яркий характер.

У кроликов наблюдалось двигательное возбуждение, они шумно и часто дышали, постоянно «дергали носом», делали нюхательные движения, грызли провода, бурно реагировали на раздражители, проявляли реакцию «страха» на вход экспериментатора в кабину, шум, притрагивание и т. д. Дыхание становилось частым, форсированным, глубоким, пульс несколько урежался. Отмечалось повышение мышечного тонуса.

На ЭЭГ наблюдались явления активации: в сенсомоторных областях коры регистрировалась частая низкоамплитудная активность, в затылочной зоне и в подкорковых образованиях в некоторых экспериментах частично выявлялся ритм 4—7 Гц, однако, как правило, низкоамплитудный, непостоянный с наложенными на него частыми десинхронизированными разрядами. В большинстве экспериментов этот ритм полностью исчезал, заменяясь частой низкоамплитудной активностью.

Характерно, что в первые 5—7 мин действия ДЛК активация биотоков носила более обычный характер с наличием характерного синхронизированного тета-ритма в подкорковых образованиях и затылочной коре, и лишь по мере нарастания действия ДЛК этот ритм редуцировался



и исчезал. На фоне синхронизированных колебаний 4—7 Гц появлялись частые низкоамплитудные волны. С течением времени тета-волны делались менее правильными и регулярными и, наконец, совсем исчезали, полностью заменяясь десинхронизированными низковольтными разрядами.

Пороги реакций на раздражители под влиянием действия ДЛК на сетевидное образование значительно понижались. Так, если в фоновом состоянии порог поведенческой и биоэлектрической реакции на электрокожный раздражитель был около 30—40 В, то при действии ДЛК он понижался до 10—15 В. Применение электрокожного раздражителя сопровождалось двигательным возбуждением.

Активация биотоков мозга, вызванная введением ДЛК в ретикулярную формацию среднего мозга, была отчетливо выраженной, устойчивой и продолжалась длительное время, не исчезая до конца эксперимента (1½—2 ч). Введение в ретикулярную формацию среднего мозга 0,1 мл 1% раствора амипазина полностью снимало поведенческий и биоэлектрический эффект от введения туда же микродоз ДЛК. На ЭЭГ появлялись медленные асинхронные колебания, чередующиеся с высокоамплитудными характерными «веретенами». Реакция на раздражители на этом фоне, как правило, отсутствовала. После инъекции амипазина в ретикулярную формацию среднего мозга кролик успокаивался, дыхание упорядочивалось и наступал глубокий сон. Однако при использовании меньших доз амипазина (0,05—0,1 мл 0,5% раствора) можно было подобрать такое количество препарата, когда его введение в сетевидное образование лишь купировало состояние возбуждения и активацию биотоков мозга, вызванные ДЛК. Кролик в этом случае успокаивался, но не засыпал, биоэлектрические колебания дезактивировались, замедлялись, но на этом фоне наблюдалась реакция активации ЭЭГ на применение раздражителей. Другими словами, состояние животного и характер биотоков мозга нормализовались.

При окончании действия ДЛК в процессе длительного эксперимента, нормализации состояния животного, частичной дезактивации биотоков мозга дополнительное введение в сетевидное образование 0,1 мл 0,1% раствора адреналина вновь вызывало напряженное состояние кролика, характерное для действия ДЛК, сопровождающееся генерализованной активацией ЭЭГ.

Ряд экспериментов был проведен и с обратным порядком введения веществ в РФ. Предварительная инъекция

амина  
на ЭЭГ  
стоян  
ческу  
терной  
намене  
вились  
скую р  
Однако  
ДЛК бе  
Так  
не РФ  
активно  
го и п  
препара  
Микр  
среднего  
активаци  
оставало  
ствовал  
оказыва  
ги, т. е.  
«диссоци  
трическу  
Микр  
са вызыв  
токов вы  
слабее вы  
продолжа  
проводя  
Микр  
введение  
купирова  
Введе  
гипнокам  
ЭЭГ коры  
виде десн  
стях и пе  
десинхрон  
наблюдени  
Послед  
полностью  
Таким  
ствию ДЛ  
6 Анохина И.



ампазина в сетевидное образование вызывала появление на ЭЭГ медленных высокоамплитудных волн и сонное состояние животного. На этом фоне введение в мезэнцефалическую ретикулярную формацию ДЛК приводило к характерной активации биоэлектрических колебаний мозга и изменению поведения животных. Они просыпались, становились несколько возбужденными, проявляли поведенческую реакцию на болевой электрокожный раздражитель. Однако эффект был выражен слабее, чем при введении ДЛК без предварительной микроинъекции амиазина.

Таким образом, антагонизм ДЛК и амиазина на уровне РФ обнаруживался как в отношении биоэлектрической активности мозга, так и в отношении поведения животного и проявлялся в любой последовательности введения препаратов.

Микроинъекция амиазина в сетевидное образование среднего мозга на фоне действия ДЛК также купировала активацию биотоков мозга, однако поведение животного оставалось без изменений. Таким образом, амиазин воздействовал лишь на биоэлектрический эффект ДЛК, но не оказывал существенного влияния на поведенческие сдвиги, т. е. наблюдалась типичная для холинолитика картина «диссоциации» влияния препарата на поведение и электрическую активность мозга.

Микроинъекция ДЛК в неспецифические ядра таламуса вызывала, как правило, одностороннюю активацию биотоков вышележащих частей мозга, но она была гораздо слабее выражена, чем при инъекции микродоз ДЛК в РФ, продолжалась более короткое время (5—10 мин) и не сопровождалась заметными поведенческими изменениями.

Микроинъекция амиазина в медиальный таламус и введение в неспецифические ядра таламуса ампазина купировали биоэлектрический эффект ДЛК.

Введение с помощью микроинъекции ДЛК в фимбрию гиппокампа оказывало более отчетливое действие. На ЭЭГ коры возникала стойкая активация биотоков мозга в виде десинхронизации колебаний в сенсо-моторных областях и первоначально появления ритма 4—7 Гц, а затем десинхронизации в затылочных зонах коры. Эффект в этих наблюдениях преимущественно был односторонним.

Последовательное введение в гиппокамп амиазина полностью купировало действие ДЛК.

Таким образом, наибольшей чувствительностью к действию ДЛК из исследованных областей мозга обладает



ретикулярная формация среднего мозга. Только при микроинъекциях в РФ воспроизводился весь характерный для ДЛК комплекс действия на поведение животного, электрическую активность мозга и вегетативные функции. Эксперименты демонстрируют, что в гиппокампе и таламусе также, очевидно, имеются элементы, чувствительные к ДЛК, в то время как наложение ДЛК на кору практически не оказывало эффекта.

Использование фармакологических проб показало, что адренергические препараты усиливают действие микроинъекции ДЛК, а производные фенотиазина полностью купируют поведенческий и биоэлектрический эффект ДЛК.

Острые опыты. Кроликам внутривенно вводили уретан в дозе 0,7—0,8 г/кг, что приводило к развитию легкого наркотического состояния. В большинстве опытов биоэлектрическая реакция на раздражители на этом фоне сохранялась. Затем животное фиксировалось в стереотаксическом аппарате, после чего в костях обнаженного черепа при помощи зубного бора делали отверстия для погружения канюли по координатам стереотаксического атласа. Биотоки сенсо-моторной и затылочной зон коры отводили при помощи игольчатых электродов, вколоченных в кости черепа в соответствующих областях. В основном использовались биполярные отведения ЭЭГ. Для наложения ДЛК на кору участок сенсо-моторной коры размером 3×3 мм обнажался. В части опытов использовали комбинации острого и хронического эксперимента, когда кролику с вживленными в подкорковое образование электродами в условиях острого эксперимента вводили иглы для микроинъекций в мозг.

ДЛК, фенамин и V-111 вводили в РФ, медиальный таламус и фимбрии гиппокампа. На обнаженную кору накладывали фильтровальную бумагу размером 2×2 см, смоченную в 0,1% растворе ДЛК, или кристаллик чистого ДЛК.

Для изучения химической природы механизма действия препаратов на фоне применения психотомиметиков использовались микроинъекции или наложение на кору аминазина (1% раствор), амизила (0,4% раствор), серотонина (0,1 и 1% раствор).

С целью исключения неспецифического действия введенных веществ в мозговые структуры проводились контрольные введения того же объема физиологического раствора.

На фоне легкого уретапового наркоза на ЭЭГ кролика регистрировались медленные (0,5—5 Гц) высокоамплитудные колебания. В одной половине экспериментов реакция на раздражители отсутствовала. В другой половине, при более удачно подобранной дозировке уретана, реакция на раздражители регистрировалась в виде десинхронизации колебаний в сенсо-моторных областях коры и появления регулярного ритма 4—7 Гц в затылочной коре и подкорковых образованиях.



Микроинъекции ДЛК в различные отделы вызывали принципиально те же сдвиги ЭЭГ и вегетативных показателей, что и в предыдущих опытах. Однако они были более отчетливыми и демонстративными, как бы подчеркнутыми, что, очевидно, объясняется более однообразным, устойчивым фоном биоэлектрической активности и отсутствием колебаний и помех, обусловленных бодрствующим состоянием животного. Так, при введении в ретикулярную формуляцию среднего мозга 5—10 мкг ДЛК в первые же минуты медленная высокоамплитудная синхронизированная электрическая активность мозга сменялась десинхронизацией колебаний в сенсо-моторных отделах коры и регулярным ритмом 4—7 Гц в затылочной области коры, гиппокампе и медиальном таламусе.

В отличие от действия других активаторов при введении ДЛК уже с первых минут на синхронизированный тета-ритм накладывались частые низковольтные колебания. В большинстве экспериментов через 2—5 мин амплитуда ритма 4—7 Гц начинала уменьшаться, и он постепенно исчезал, заменяясь частой десинхронизированной низкоамплитудной активностью (рис. 6).

Таким образом, при полном развитии действия ДЛК на сетевидное образование ЭЭГ всех изучаемых областей мозга становилась однотипной и состояла из частых (30—40 Гц) низковольтных десинхронизированных колебаний. Несмотря на то что кролик продолжал спать, активация биотоков мозга была выраженной и устойчивой, без колебаний в сторону появления медленной активности. Она продолжалась длительное время (2—2½ ч). Микроинъекция ДЛК в сетевидное образование среднего мозга и в острых опытах вызывала значительное нарушение дыхания: углубление и учащение, а также замедление частоты сердечных сокращений.

Инъекция ДЛК в медиальные ядра таламуса приводила к сдвигу биотоков мозга в сторону активации, однако в этом случае она носила односторонний характер, не была хорошо выраженной и стойкой и продолжалась более короткое время, чем при введении ДЛК в РФ.

При введении ДЛК в фимбрию гиппокампа вначале наблюдалась односторонняя активация биоэлектрических колебаний коры. В первые минуты действия ДЛК в сенсо-моторной коре регистрировались десинхронизированные колебания, а в затылочной — ритм 4—7 Гц с наложенными на него частыми разрядами. Постепенно тета-ритм ре-



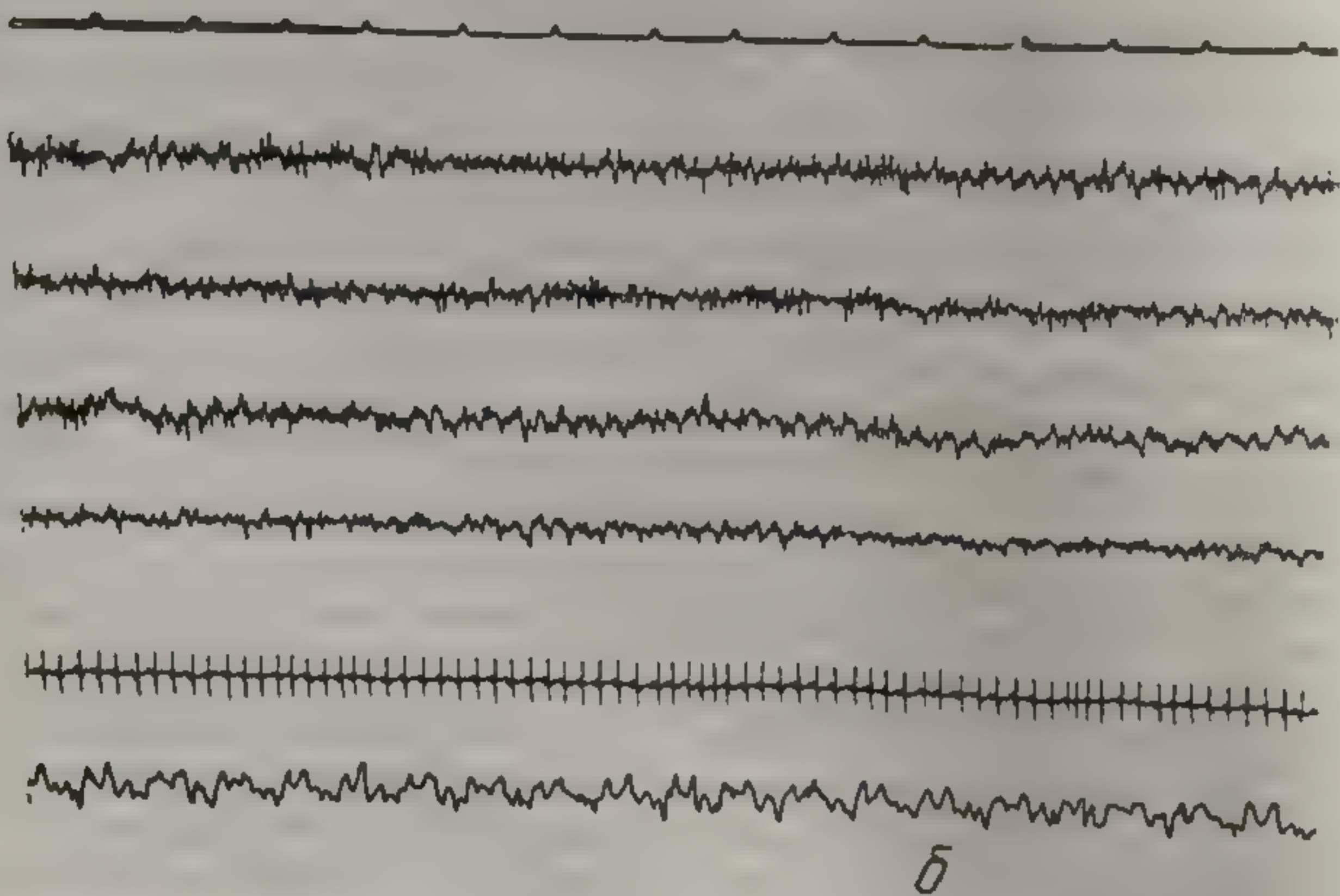
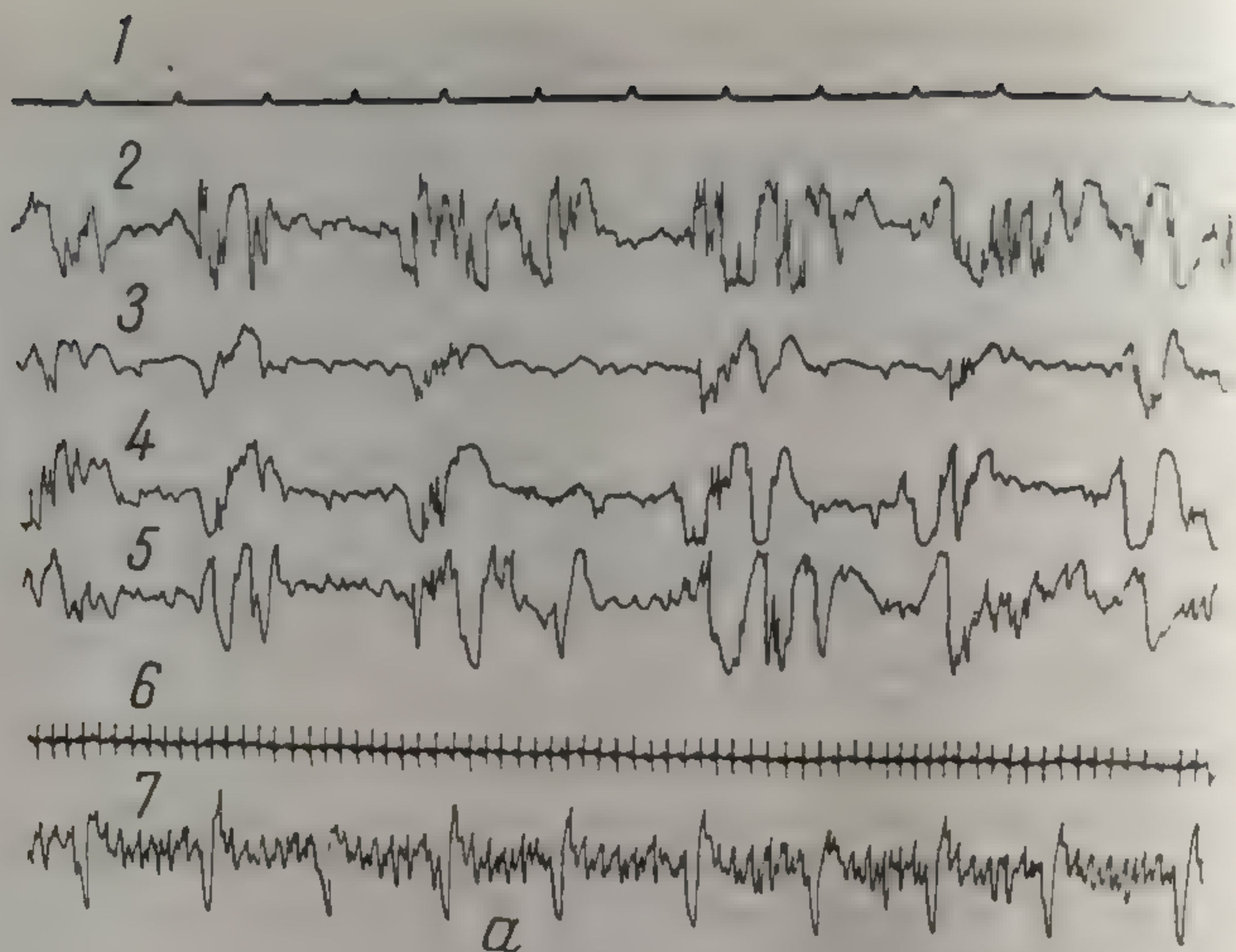


Рис. 6. Микроинъекция ДЛК и аминазина в ретикулярную формацию среднего мозга.

а — фоновая запись (уретановый наркоз); б — через 15 мин после введения ДЛК в правую РФ; в — через 15 мин после введения аминазина в правую РФ.

1 — отметка времени; 2 — ЭЭГ правой сенсо-моторной области коры; 3 — ЭЭГ левой сенсо-моторной области коры; 4 — ЭЭГ правой затылочной области коры; 5 — ЭЭГ левой затылочной области коры; 6 — ЭКГ; 7 — регистрация дыхания.

дуцир  
дали д  
Пе  
ДЛК  
менем  
полущ  
На  
ванной  
на раз  
же акт  
телей  
4—7 Г  
Нал  
0,1% р  
ную се  
ний бю  
Мик  
мацию  
рующее  
действи  
активац  
сильно  
наркоза



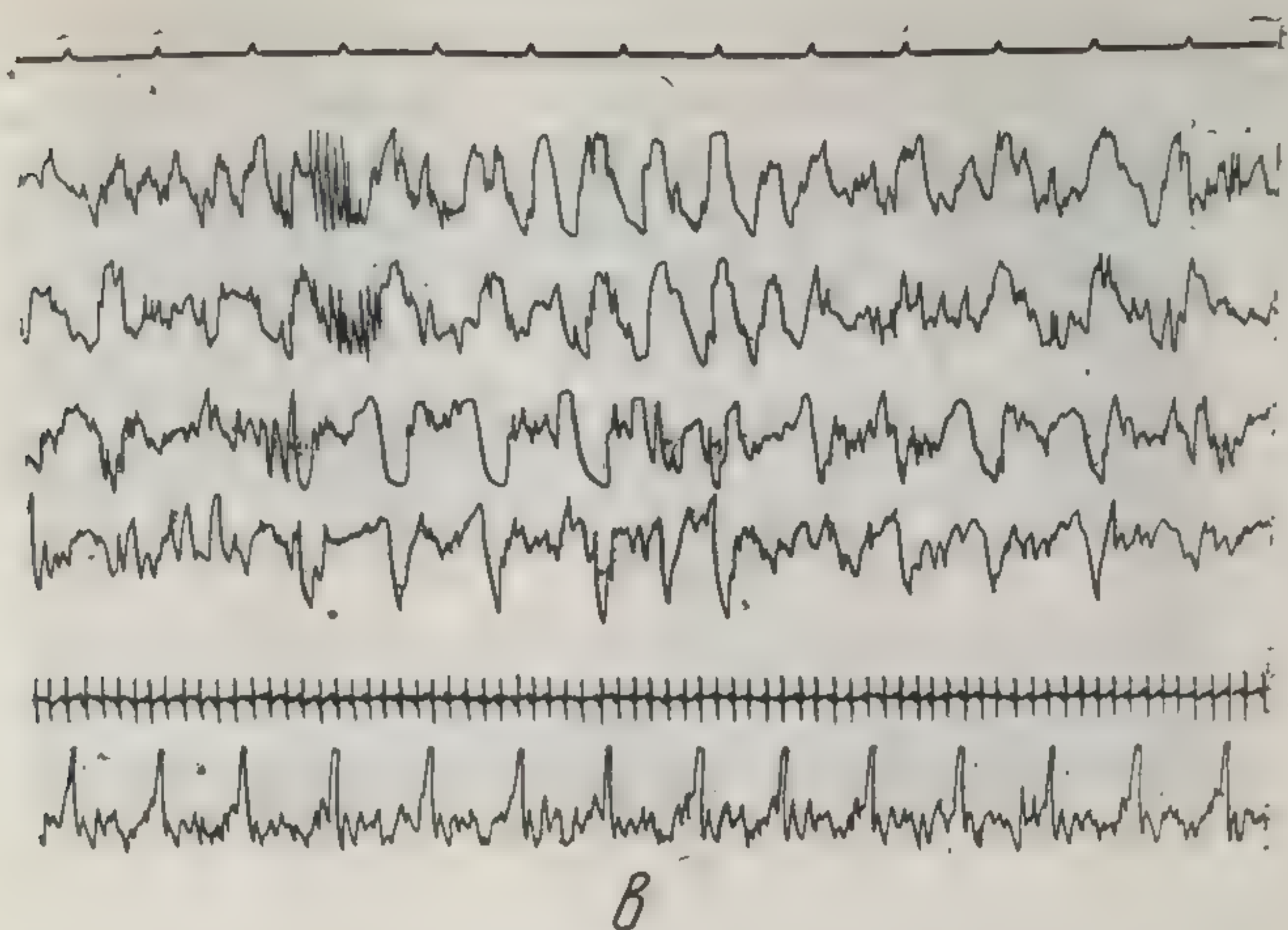


Рис. 6 (продолжение).

дущировался, и в затылочном отделе коры также преобладали десинхронизированные колебания.

Первоначально односторонний эффект при введении ДЛК в гиппокамп в большей части экспериментов со временем генерализовался (через 3—8 мин) и ЭЭГ обеих полушарий становилась однотипной (рис. 7).

На фоне генерализованной активации биотоков, вызванной микроинъекцией ДЛК, биоэлектрические реакции на раздражители не регистрировались. При преобладании же активации в одном полушарии применение раздражителей вызывало десинхронизацию и появление ритма 4—7 Гц в противоположном полушарии.

Наложение фильтровальной бумаги, смоченной 0,1% раствором ДЛК, и кристалликов ДЛК на обнаженную сенсо-моторную кору не вызывало заметных изменений биоэлектрических колебаний.

Микроинъекции V-111 (2—4 мг) в ретикулярную формуляцию среднего мозга также оказывали некоторое активирующее влияние на биотоки мозга. Однако в отличие от действия ДЛК регистрировался регулярный тета-ритм, активация была кратковременной (10—20 мин) и не так сильно выраженной. Характерно, что на фоне уретанового наркоза V-111 слабо проявлял свое действие. Микроинъек-



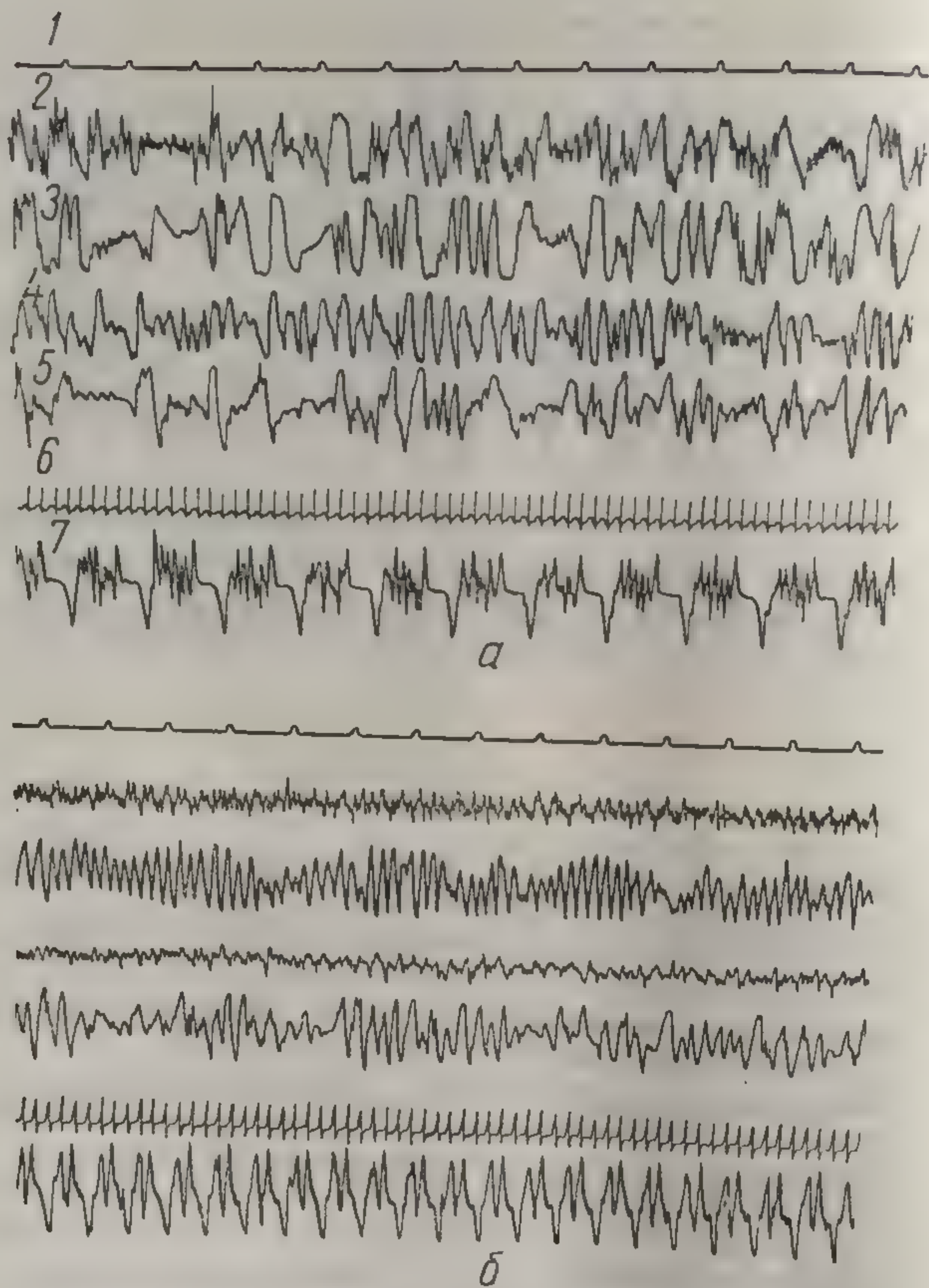


Рис. 7. Введение ДЛК в гиппокамп (острый опыт).  
 а — фоновая запись (уретановый наркоз); б — через 5 мин после введения ДЛК в правый гиппокамп; в — через 5 мин после повторного введения ДЛК в гиппокамп; г — через 10 мин после введения аминазина в правый гиппокамп.  
 Другие обозначения те же, что на рис. 6.

ции V-111 в дорсальный гиппокамп не оказывали заметного влияния на электрическую активность мозга.

Активирующий эффект V-111 усиливался дополнительной микроинъекцией серотонина в ретикулярную формуляцию среднего мозга. Введение аминазина локально в ре-

тикуляр  
 вне мик  
 На с  
 нием Д  
 альные  
 0,1 мл  
 области



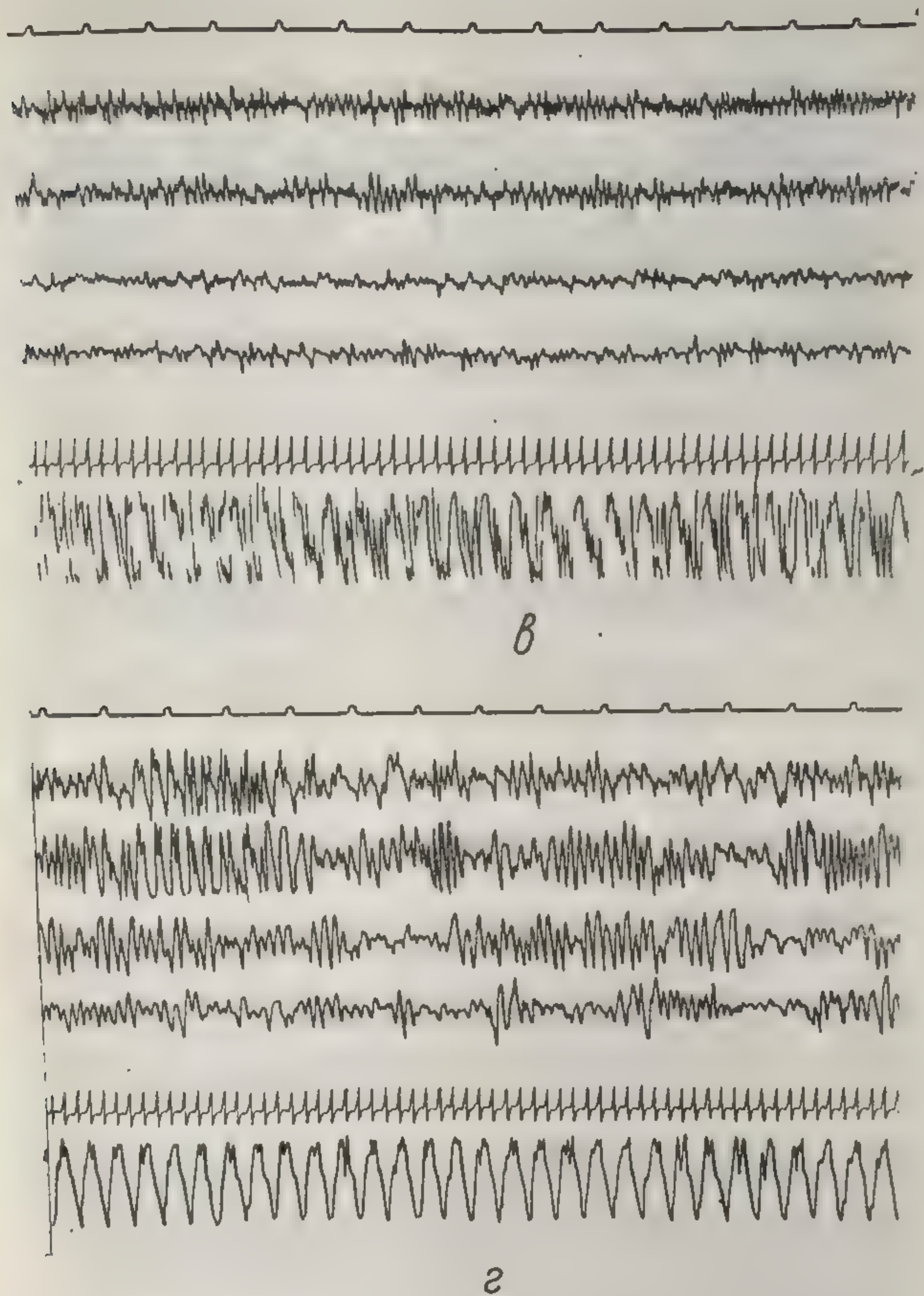


Рис. 7 (продолжение).

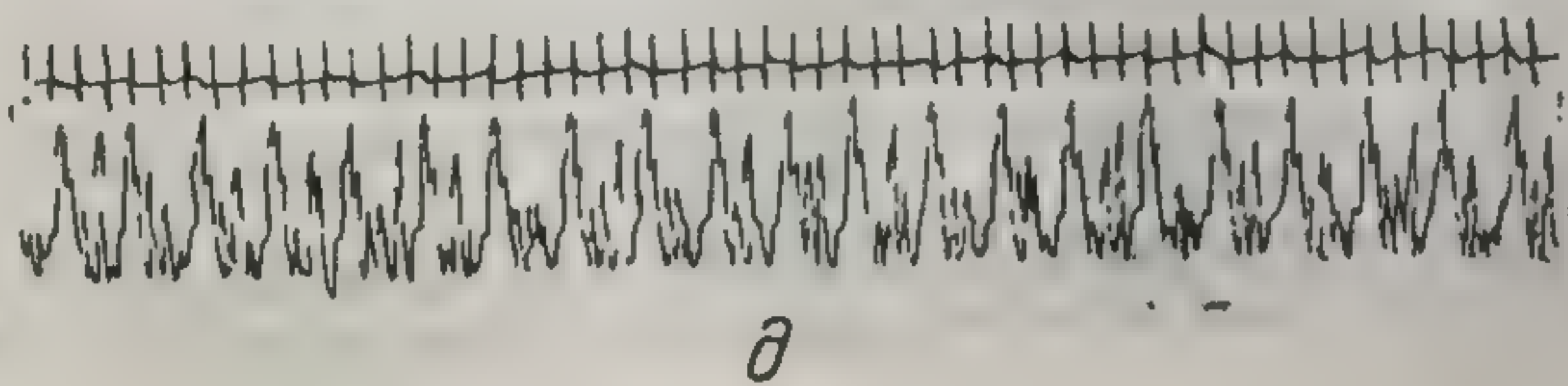
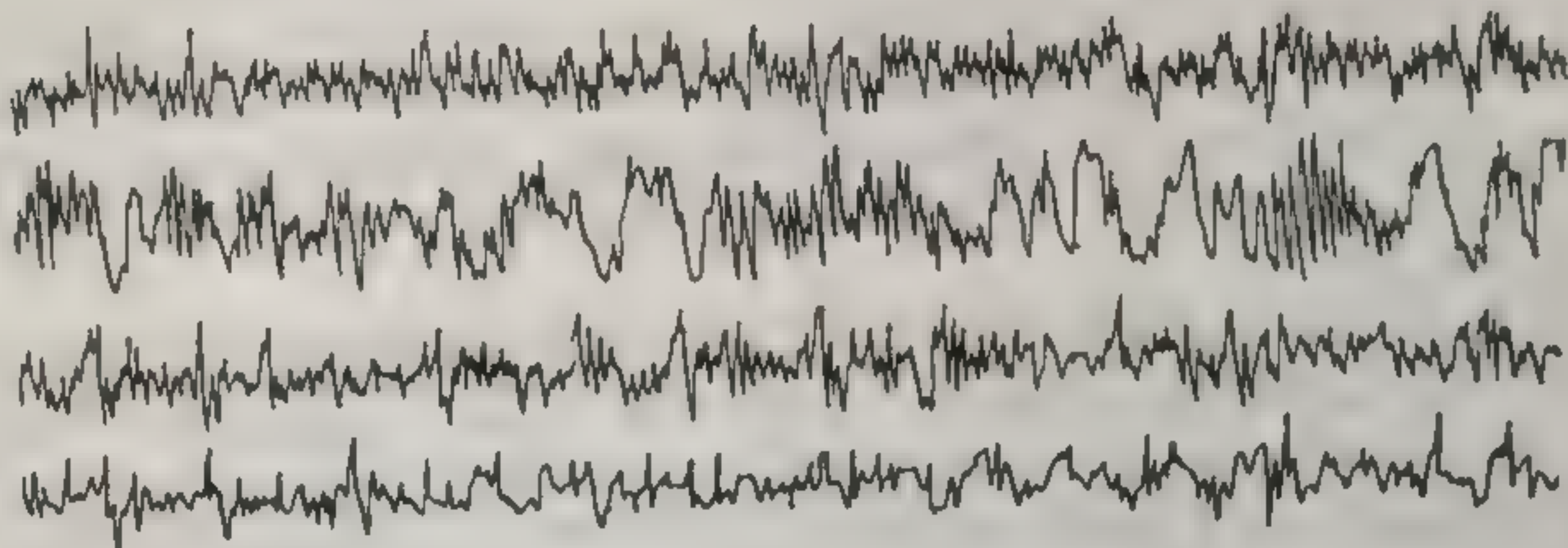
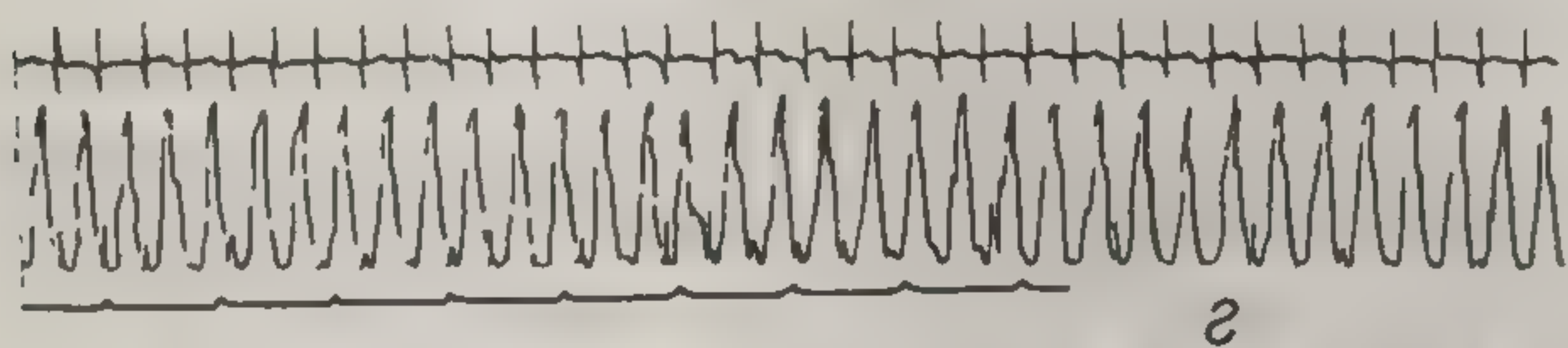
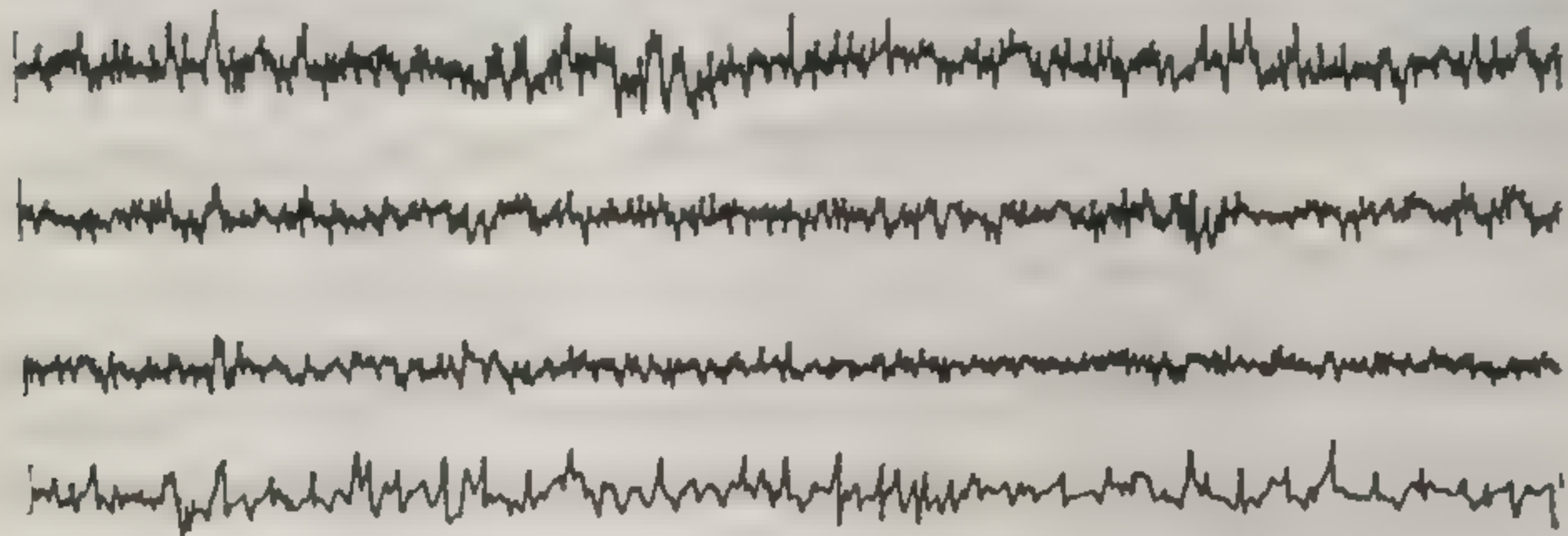
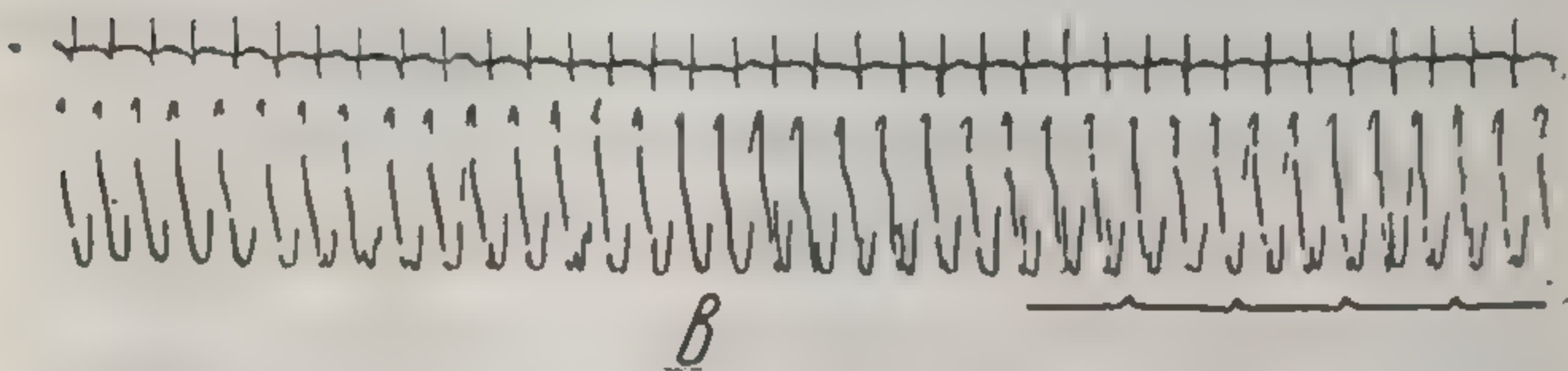
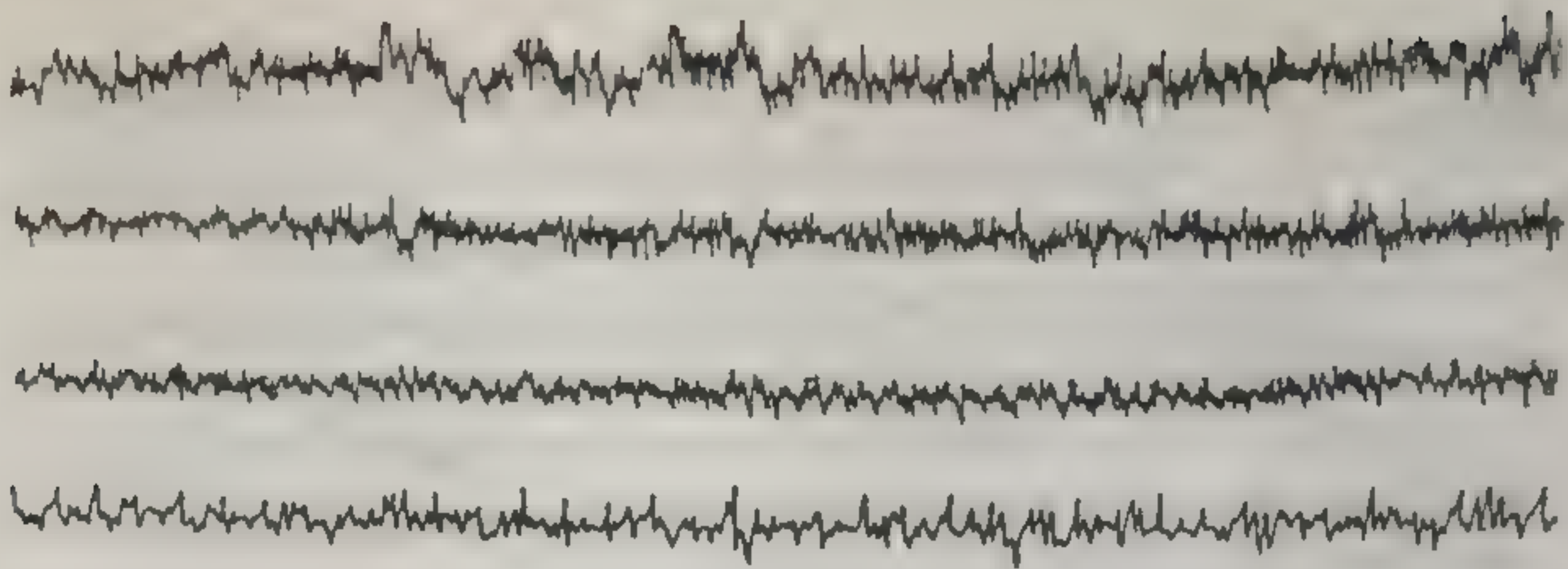
тикулярную формацию среднего мозга купировало действие микроинъекции V-111.

На фоне активации биотоков мозга, вызванной введением ДЛК в сетевидное образование среднего мозга, медиальные ядра таламуса или гиппокампа, микроинъекция 0,1 мл 1% раствора аминазина соответственно в те же области купировала эффект ДЛК и вызывала появление









дей-  
днего  
ДЛК в  
в пра-  
и серо-  
правую



в вышележащих областях медленных высокоамплитудных колебаний на электроэнцефалограмме с характерными ретеннами» (см. рис. 6, 7).

Наложение на обнаженную сенсо-моторную кору фиксировальной бумаги, смоченной 1% раствором амипазина, оказало никакого влияния на активацию корковой ЭЭГ, вызванную введением ДЛК в подкорковые образования. Инъекция 0,1 мл 0,4% раствора амизила в те же отделы мозга, куда предварительно был введен ДЛК, также полностью снимала биоэлектрический эффект и вызывала появление нерегулярных медленных волн в вышележащих областях центральной нервной системы.

Наложение 0,4% раствора амизила на обнаженную сенсо-моторную кору приводило к снятию активации, вызванной ДЛК, и появлению медленной активности изолированно в этой области, в то время как в других отделах коры продолжали регистрироваться частые низковольтные разряды.

Введение в кровь 1 мл 1% раствора амипазина и 1 мл 0,4% раствора амизила также полностью снимало активацию ЭЭГ, вызванную микроинъекцией ДЛК в сетевидное образование среднего мозга, неспецифические ядра таламуса и гиппокамп.

Введение 0,1 мл 1% раствора серотонина в мезэнцефалическую ретикулярную формацию вслед за инъекцией туда же ДЛК не оказывало антагонистического влияния на центральное действие ДЛК. Ввиду высокой степени активации ЭЭГ, вызываемой ДЛК, трудно судить с достаточной достоверностью о ее дальнейшем усилении. Однако все же создается впечатление, что введение серотонина приводило к дальнейшему углублению активации, тем более, что его влияние сопровождалось значительным усилением вегетативных сдвигов — учащением дыхания и урежением пульса.

После введения в ретикулярную формацию среднего мозга серотонина на фоне действия ДЛК состояние кроликов резко ухудшалось, и они находились на грани гибели. Купировать это состояние удавалось при помощи внутривенного введения амипазина, после чего дыхание становилось глубоким, пульс учащался, ослаблялась активация биотоков мозга, сменяясь медленными асинхронными колебаниями (рис. 8).

Инъекция 1 мл 0,1% раствора серотонина в кровь также не оказывала антагонистического влияния на централь-



ный эффект действия ДЛК на ретикулярную формацию (рис. 8).

Контрольные введения 0,1 мл физиологического раствора в те же отделы ствола и лимбической системы мозга не вызывали заметных отклонений от исходного фона ЭЭГ и состояния животных.

Таким образом, и результаты острых экспериментов свидетельствуют о концентрации в ретикулярной формации среднего мозга элементов, чувствительных к ДЛК. Как и в хронических опытах, наиболее отчетливый антагонизм к действию ДЛК обнаруживается при последовательном введении микродоз аминазина.

### Влияние ДЛК на активность отдельных нейронов ретикулярной формации среднего мозга и гиппокампа

Микроэлектродные исследования производили в условиях острого опыта на крысах под уретановым наркозом (1—1,4 г/кг внутривенно)<sup>1</sup>. Использовались стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика 1—2 мк, заполненные 3 М раствором NaCl. Для регистрации внеклеточного отведения импульсной активности нейронов гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга применялся двухлучевой осциллограф DYSA с кинокамерой. Координаты введения электродов определялись по стереотаксическому атласу Finkova и Marsala.

При регистрации фоновой активности нейронов наркотизированных уретаном крыс обнаружено, что нейроны дорсального гиппокампа дают разряды с частотой 2—10 в секунду, в то время как частотная характеристика разрядов нейронов ретикулярной формации среднего мозга (РФ) значительно выше — от 5 до 30 разрядов в секунду.

Таблица 2

#### РЕАКЦИЯ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА И РФ НА ДЛК

Отдел мозга	Число нейронов	Реакция на ДЛК		
		нейроны с замедлением ритма	нейроны с учащением ритма	нейроны без изменения ритма
Гиппокамп	20	13	4	3
РФ	46	22	18	6

<sup>1</sup> Микроэлектродные исследования выполняла канд. мед. наук Т. Т. Бондаренко.



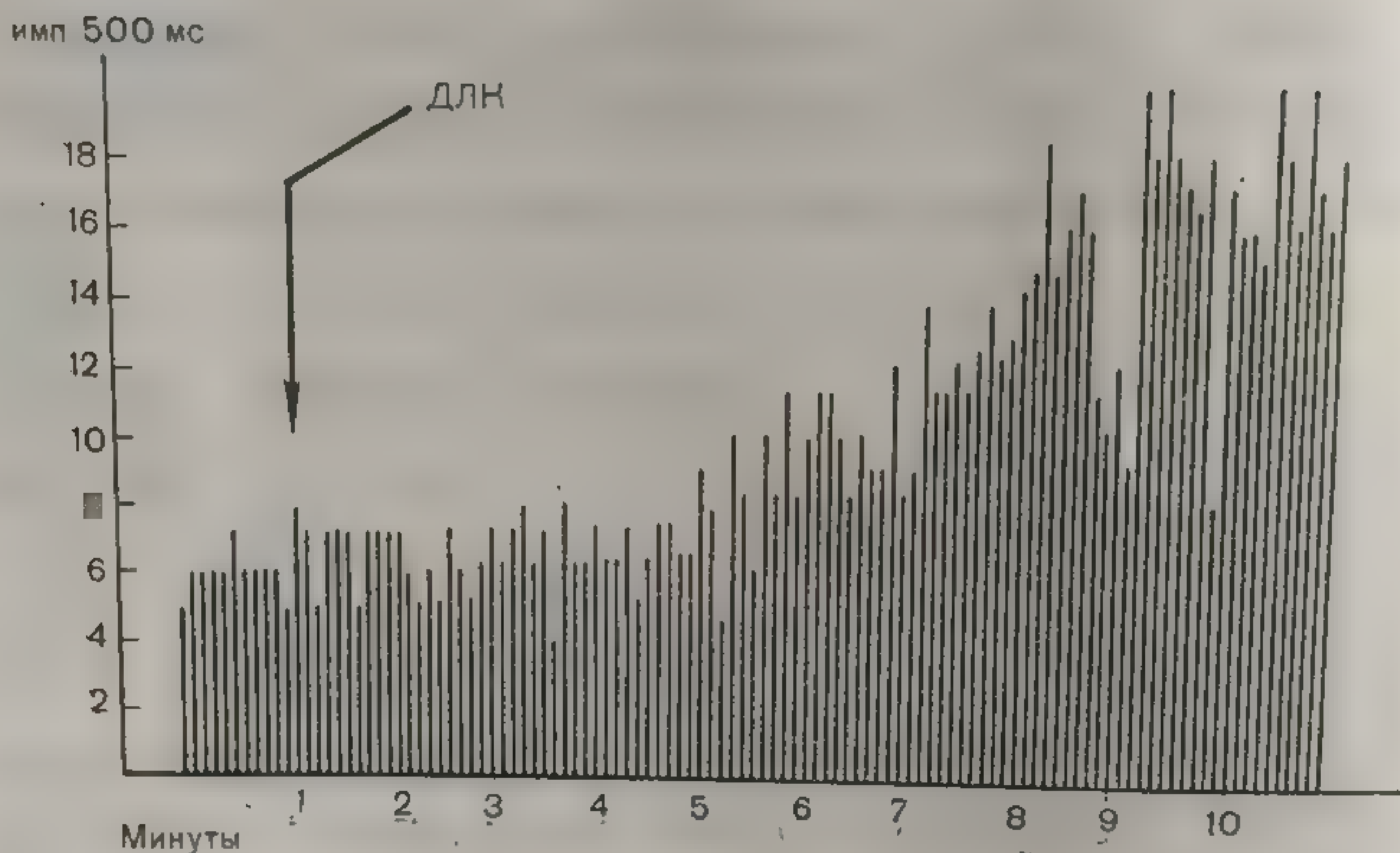
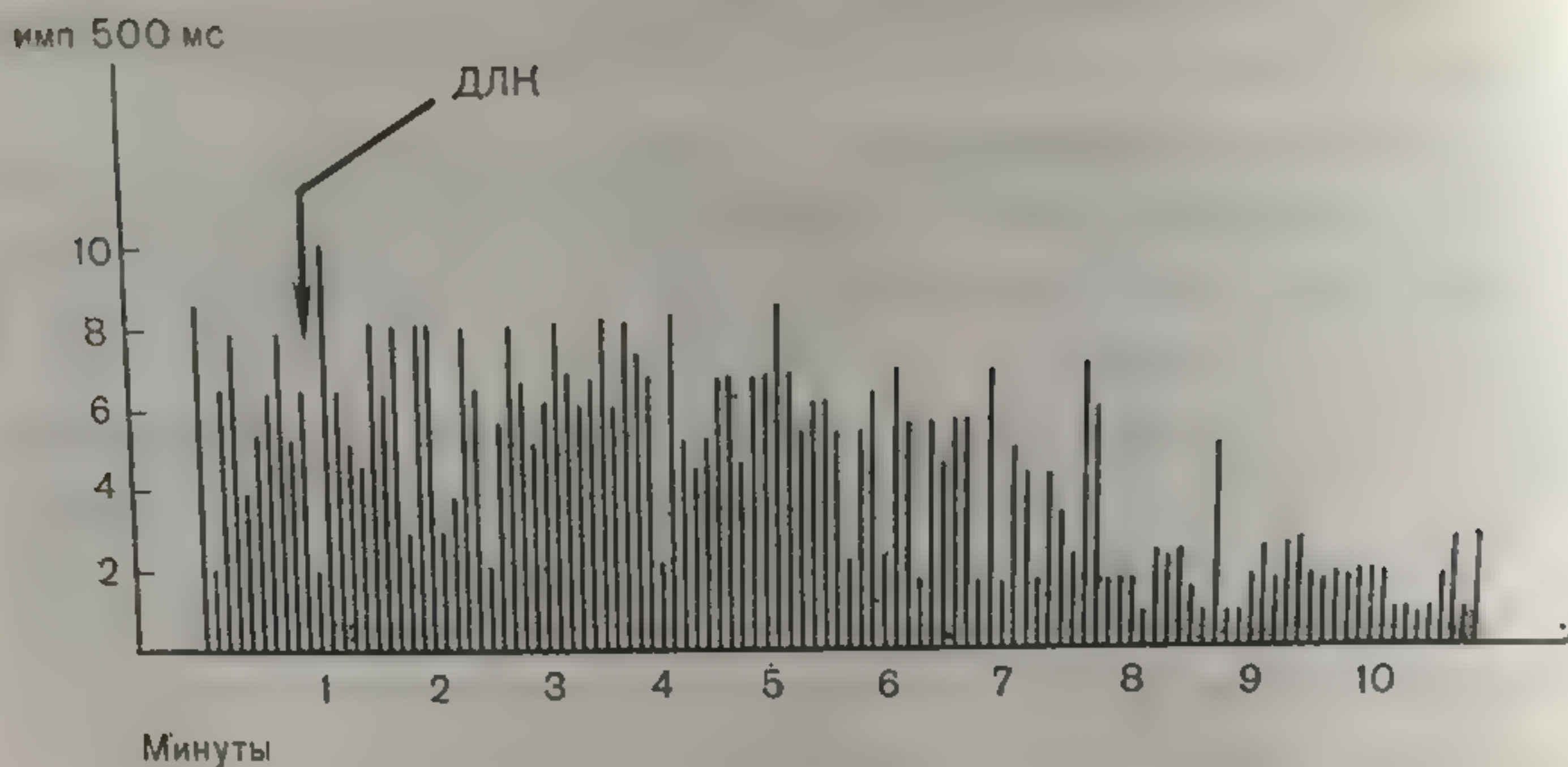


Рис. 9. Различные типы влияния ДЛК на активность отдельных нейронов ретикулярной формации среднего мозга.

Подкожное введение ДЛК (0,5 мг/кг) уже через 4—7 мин вызывает изменение ритма разрядов нейронов. Как видно из табл. 2, большинство нейронов гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга реагирует на ДЛК замедлением или учащением исходного ритма (рис. 9).

Следует отметить, что гиппокампальные нейроны значительно чаще реагировали торможением, причем их тормозная реакция в большинстве случаев выражалась полным прекращением импульсной активности. Нейроны ретикулярной формации отвечали как активацией, так и угнетением активности одинаково часто, а полное тормо-



жение ритмики наблюдалось значительно реже, чем у нейронов гиппокампа.

Внутривенное введение ампазина (0,5 мг/кг) показало, что большинство нейронов, реагирующих на ДЛК, отвечает также и на ампазин. Характер взаимодействий этих препаратов различен, однако наиболее типичным является антагонистическое их взаимодействие. Так как использовалось системное введение веществ, можно думать, что полученные эффекты объясняются не только непосредственной реакцией нейронов на препараты, но и могут являться следствием опосредованного воздействия. Поэтому были поставлены эксперименты с микроинъекциями ДЛК в РФ и отведением разрядов от одиночных нейронов дорсального гиппокампа. Проведенная серия экспериментов наглядно показала, что и при локальном воздействии ДЛК на ретикулярную формацию частота импульсации нейронов гиппокампа также изменяется. Таким образом подтвердилось предположение о том, что в механизмах реакций нейронов гиппокампа на системное введение ДЛК играют также роль изменения внутрицентральных взаимодействий, возникающих вследствие влияния психотомиметика на функции ретикулярной формации среднего мозга.

### Обсуждение результатов нейрофармакологических исследований

При системном введении психотомиметиков, как следует из проведенного выше анализа, наступает генерализованная активация биотоков коры и подкорковых образований, сопровождающаяся рядом вегетативных изменений и поведенческими сдвигами в виде возбуждения и агрессивности.

Согласно современной точке зрения, такое генерализованное изменение биоэлектрической активности мозга развивается вследствие нарушений деятельности активирующей системы ствола мозга.

Это позволяет предположить, что психотомиметики оказывают активирующее влияние на ретикулярную формацию.

К аналогичным выводам на основе своих экспериментов приходят Rinaldi и Himwich (1955), Himwich (1965) и др.

Возникает вопрос, являются ли изменения биотоков головного мозга, возникающие при системном введении



психотомиметиков, в частности ДЛК, результатом их прямого влияния на ретикулярную формацию ствола мозга или же они являются вторичным следствием изменений функций других сопряженных систем.

Как уже частично упоминалось выше, существуют различные точки зрения на нейрофизиологические механизмы активации ЭЭГ, вызываемой психотомиметиками.

Bradley и Elkes (1957) полагают, что поведенческий и электрофизиологический эффект ДЛК обусловлен действием на сенсорную систему, в частности на коллатеральные входы в ретикулярную формацию ствола мозга, и даже спинного мозга.

Однако эксперименты Takagi с соавторами (цит. по Brawley, Duffield, 1972) с перерезкой мозга у животных на различных уровнях показали, что в препарате *encephale isolé* большинство психотомиметиков, в том числе ДЛК, вызывают активацию биотоков мозга. В то же время отдельные психотомиметические препараты оказывают активирующий эффект лишь при более низких сечениях мозга. Эти свойства проявляются главным образом у кроликов, очевидно, в связи с какими-то их анатомическими особенностями.

Авторы на основе изучения большой группы психотомиметиков приходят к выводу, что в целом их активирующий эффект на ЭЭГ зависит от сохранности связей между спинным и средним мозгом.

Существует также гипотеза, что центральной локализацией действия психотомиметиков служат ядра шва моста и спинного мозга (Brawley, Duffield, 1972).

Однако при тесной функциональной связи различных систем мозга, зависимости деятельности одной из них от другой решить вопрос о преимущественной локализации действия психотомиметиков в центральной нервной системе при помощи введения их в кровь очень трудно. Ответить на него легче при использовании метода локальных микроинъекций в различные отделы мозга.

В наших исследованиях микроинъекция ДЛК в РФ среднего мозга вызвала все характерные черты действия ДЛК при его системном введении, однако в более ярко выраженной форме. Как уже отмечалось, активация биотоков мозга, а также поведенческие изменения — напряженность, беспокойство, агрессивность и т. д. — в этих случаях носили все типичные признаки действия ДЛК, но были более стойкими и длительными.



Если предположить, что этот эффект обусловлен всасыванием ДЛК в кровь, то доза вещества абсолютно недостаточна для того, чтобы вызвать отчетливые изменения в функциях центральной нервной системы.

Таким образом, можно прийти к выводу о том, что в РФ среднего мозга имеются структуры, чувствительные к действию ДЛК, изменение функций которых под влиянием ДЛК оказывает воздействие на состояние центральной нервной системы в целом.

Непосредственное изучение активности отдельных нейронов при помощи микроэлектродной техники также свидетельствует в пользу наличия в РФ нервных клеток, чувствительных к ДЛК. Более того, микроэлектродные исследования подтверждают предположение, что ведущим звеном механизма действия ДЛК на центральную нервную систему, по-видимому, является влияние на некоторые структуры в области РФ. Эти эксперименты дают основание также думать, что функции других отделов мозга могут изменяться вторично вследствие нарушений деятельности РФ и вызванных ими изменений внутрицентральных взаимоотношений.

Идентичность изменений ЭЭГ, вегетативных функций и поведения животных при введении ДЛК в кровь и микроинъекции ДЛК в мезэнцефалическую ретикулярную формацию позволяет признать, что влияние на функции сетевидного образования среднего мозга может занимать центральное место в механизме действия ДЛК. Более отчетливая выраженность изменений и их устойчивость при введении ДЛК в РФ, очевидно, обусловлена более высокой местной концентрацией препарата, чем при системном его введении.

Структуры, чувствительные к действию ДЛК, имеются, очевидно, и в гиппокампе, так как непосредственное введение в него ДЛК также вызывает значительные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга и вегетативных функций. На возможность воздействия ДЛК на деятельность лимбической системы указывали Stumpf (1964) и др. При этом различные авторы ставят в центре внимания изменения функций различных образований лимбической системы: гиппокампа, амигдаларного комплекса и перегородки.

Результаты проведенных нами исследований могут свидетельствовать о некотором непосредственном влиянии ДЛК на деятельность гиппокампа. Однако в связи с тем,



что изменения активности нейронов гиппокампа регистрировались и при микроинъекциях в РФ, т. е. когда препарат не воздействовал непосредственно на структуры гиппокампа, можно предполагать, что функция нервных клеток лимбических структур может изменяться и вторично вследствие воздействия ДЛК на РФ.

Вместе с тем, как было показано, инъекция в медиальные ядра таламуса вызывает лишь кратковременные, более слабо выраженные сдвиги биотоков мозга, хотя они носят однотипный характер с описанными выше изменениями. Поведение животных в этих случаях изменяется мало. Эти факты дают основания считать, что если в медиальном таламусе имеются нервные элементы, чувствительные к ДЛК, то их количество, вероятно, невелико, и они не играют большой роли в изменении деятельности центральной нервной системы в целом.

Наложение ДЛК на обнаженную кору показало полное отсутствие эффекта, что также позволяет исключить непосредственное действие ДЛК на структуры коры головного мозга.

Описанное некоторыми авторами изменение функций корковых нейронов под влиянием ДЛК при введении его в кровь (С. Я. Арбузов, А. Е. Александрова, В. М. Виноградов, С. Ф. Фролов, 1965; В. Ф. Мешман, 1966, и др.) при учете наших наблюдений может рассматриваться лишь как вторичное, развивающееся вследствие сдвигов деятельности нижележащих структур мозга.

Характер сдвигов биоэлектрических колебаний мозга и изменение поведения после микроинъекции ДЛК в РФ свидетельствуют о возбуждающем влиянии этого вещества на активирующую систему ствола мозга и в первую очередь на РФ. Однако аналогичными свойствами, хотя и выраженными в более слабой степени, обладает также и препарат V-111. Эти факты заставляют предполагать, что если преимущественное активирующее воздействие на РФ среднего мозга является характерной чертой механизма действия психотомиметиков, то оно не является специфической особенностью этих препаратов.

Вместе с тем это не исключает специфических черт нейрофизиологического и нейрохимического механизмов влияния психотомиметиков на средний мозг.

Как уже упоминалось, изменения ЭЭГ, обусловленные системным введением психотомиметиков или микроинъекцией ДЛК в средний мозг, отличаются от обычного воз-



буждающего действия на сетевидное образование. Так, периферические раздражения, сенсорные стимулы и электростимуляция самой ретикулярной формации вызывают наряду с десинхронизацией биопотенциалов в передних отделах коры появление в различных образованиях неспецифической системы ствола мозга, гиппокампе и затылочной коре регулярного ритма 4—7 Гц.

При химической стимуляции сетевидного образования, введении в кровь или непосредственно в ретикулярную формацию адренергических и холинергических веществ, а также V-111 возникают аналогичные характерные изменения биотоков мозга.

При воздействии же ДЛК, особенно методом локальных микроинъекций в неспецифическую систему ствола мозга и гиппокамп, существенным отличием картины биоэлектрической активации является плохая выраженность или полное отсутствие синхронизированного ритма 4—7 Гц и генерализация во все изучаемые отделы частых низковольтных десинхронизированных колебаний.

Исследователи уже давно обратили внимание на возникновение в подкорковых образованиях животных при различных афферентных раздражениях регулярного ритма 4—7 Гц.

Наиболее систематическое изучение генеза синхронизированного ритма подкорки провели в серии работ Petsche, Stumpf с соавторами (1960, 1962). Они показали, что подобный тип активации биотоков мозга наблюдается не только в гиппокампе, но в гипоталамусе, медиальных отделах таламуса и некоторых отделах коры головного мозга.

Однако, по их мнению, источником возникновения этого тета-ритма (его «пейсмейкером») служит всегда одна и та же область перегородки, в других же образованиях мозга он появляется вторично. Из опытов Stumpf (1964) с перерезкой дорсальной части перегородки следует, что после такой операции реакция электрической активности в виде медленного регулярного тета-ритма не возникает ни в одной из областей головного мозга. Введение прокаина в зону перегородки также исключает реакцию пробуждения в виде синхронизированного тета-ритма 4—7 Гц в подкорковых образованиях. Исходя из этого авторы делают вывод, что регулярный тета-ритм, возникающий в ответ на раздражение различной модальности, генерируется в центральной зоне перегородки, идет в гиппокамп, а оттуда



распространяется в латеральном и каудальном направлениях, в том числе к промежуточному и среднему мозгу.

М. М. Банцкина (1962) достаточно четко показала, что при болевом раздражении регулярный медленный тета-ритм 4—7 Гц характеризует реакцию активации в регулярных подкорковых образованиях и структурах палеокортекса и является первым и самым ранним электрографическим проявлением реакции активации головного мозга, возникающим раньше реакции десинхронизации. По мнению автора, возникновение этого ритма протекает с максимальной мобилизацией симпато-адреналовой системы.

Несмотря на некоторые разногласия, многие исследователи сходятся на том, что «пейсмейкером» регулярного тета-ритма служат структуры лимбической системы, функции которой он и отражает.

В настоящее время пейрофизиологи придают ведущую роль регулярному тета-ритму не только как показателю состояния структур палеокортекса, но и электрическому феномену, оказывающему мощное влияние на деятельность других образований мозга.

Тесная связь регулярного тета-ритма с функциями лимбической системы, по мнению Gellhorn и Loofbourow (1966), указывает на его отношение к мотивации поведения и регуляции эмоциональных состояний.

Таким образом, исчезновение ритма 4—7 Гц в гиппокампе, медиальной части таламуса, затылочной коре и ретикулярной формации под влиянием ДЛК можно рассматривать как показатель нарушения функций лимбической системы. Характер изменений электрической активности ретикулярно-лимбических образований, возникающих под влиянием ДЛК, говорит о возбуждении этих структур, отличающемся дезинтегрированностью.

На нарушение генерации регулярного ритма 4—7 Гц в гиппокампальной системе и амигдаларном комплексе под влиянием психотомиметиков группы циклогексаминов обратили внимание Adey и Dunlop (1960). Stumpf (1964) нашел, что ДЛК тормозит частоту разрядов гиппокампальных пирамидальных клеток в полях CA1 и CA2. Однако, по мнению этих авторов, главным является то, что под влиянием ДЛК нарушается правильная функциональная связь между медиальными ядрами перегородки и гиппокампом, когда электрические разряды последнего становятся независимыми от импульсации септума.



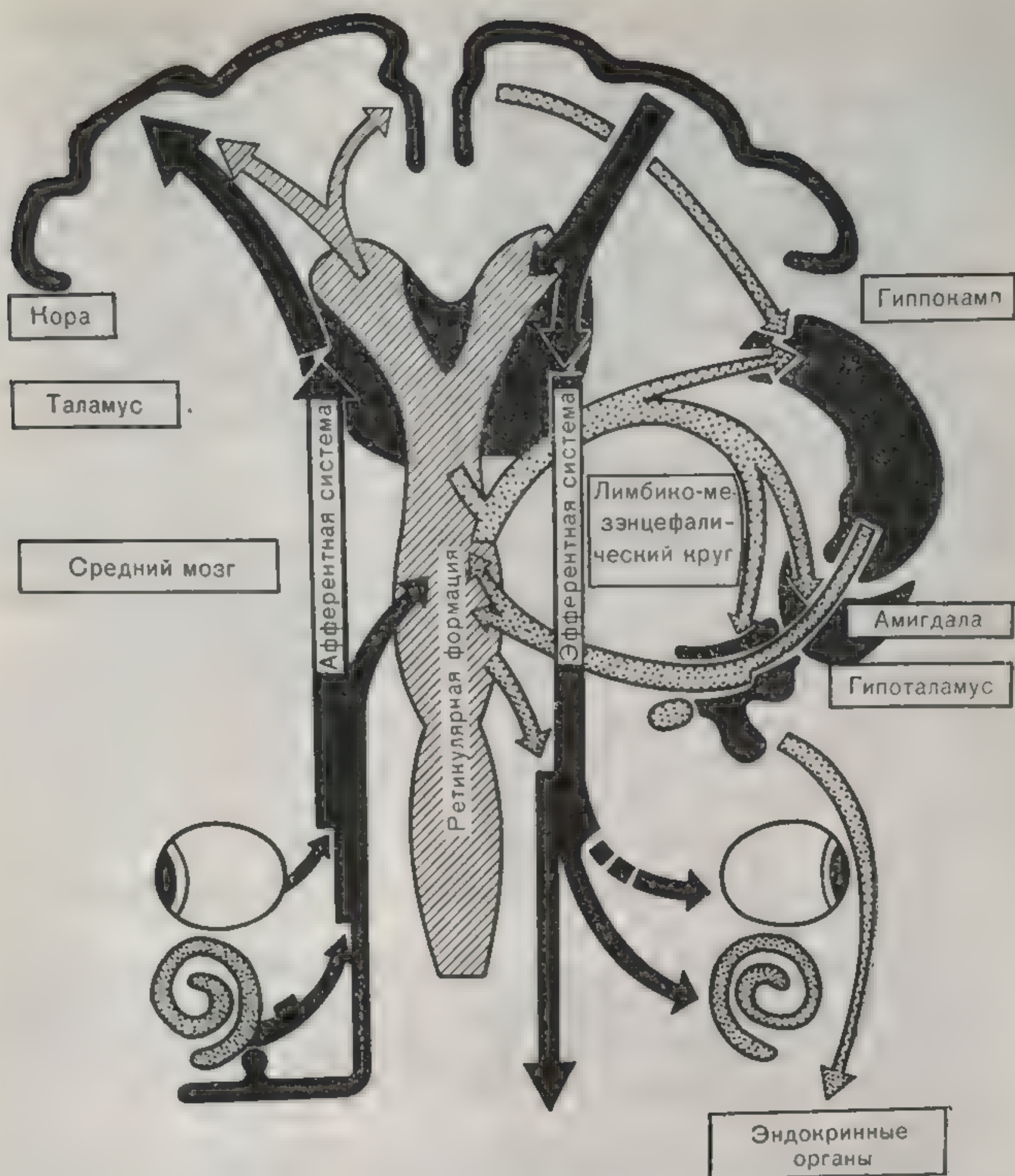


Рис. 10. Схема лимбико-мезэнцефалического круга (по Galambos, Morgan, 1960).

Таким образом, несомненно, что важной стороной механизма центрального действия психотомиметиков является нарушение функций лимбической системы. В то же время, учитывая факты о влиянии функций палеокортекса, связанных с генерацией регулярного тета-ритма, на деятельность мозга в целом, можно предполагать, что нарушения в деятельности лимбической системы, возникающие под влиянием психотомиметиков, ведут к значительным сдвигам в деятельности центральной нервной системы.

В наших экспериментах с микроинъекциями ДЛК в сетевидное образование среднего мозга нельзя предпола-



гать непосредственное влияние ДЛК на структуры лимбической системы. Тем не менее именно в этих случаях наблюдалось исчезновение ритма 4—7 Гц, в том числе и гиппокампе. Следовательно, возможно химическое воздействие на какие-то структуры РФ, оказывающие влияние на генерацию ритма 4—7 Гц и на функции палеокортекса.

Проведенные эксперименты показывают, вместе с тем что воздействием на нейрохимический механизм РФ можно вызвать не только появление регулярного ритма 4—7 Гц, но и его «поломку». Таким образом, в ретикулярной формации среднего мозга имеются нейрохимические механизмы, оказывающие регулирующее влияние на функции некоторых структур лимбической системы. Воздействие психотомиметиков на эти механизмы ведет к нарушению деятельности лимбических образований.

ДЛК способен действовать и непосредственно на нейрохимические механизмы гиппокампа, так как его введение в это образование вызывает аналогичные сдвиги электрической активности. В этом случае также на первый план выступает нарушение генерации регулярного тета-ритма 4—7 Гц, т. е. ДЛК воздействует на ту же самую функциональную систему.

Нетрудно заметить, что отделы мозга, подверженные действию психотомиметиков не только при их системном введении, но и при непосредственных микроинъекциях, относятся к комплексу так называемой «лимбической системы».

Первоначально в основу понятия «лимбическая система» были положены анатомические исследования Броуна (1878), который объединил ряд морфологических структур в большую лимбическую долю, и Рареза (1937), описавшего круг, включающий в себя поясничную извилину коры головного мозга, мамиллярные тела, гиппокамп и передние ядра таламуса.

Эти анатомические данные были использованы McLean (1954) для создания схемы деятельности лимбической системы (висцерального мозга), в которую объединились мозговые структуры, обладающие не только анатомической общностью, но, главное, общими функциональными свойствами. Именно благодаря отношению к лимбической системе отделов центральной нервной системы с общими и взаимосвязанными функциональными особенностями ее анатомические границы в дальнейшем несколько расширились. Так, после исследований Nauta (1963) в ее состав







что наличие богатых связей определяет то, что гиппокамп получает импульсацию («ощущения» по Рарез) от различных областей коры и ствола мозга.

Рарез (1962) полагает, что гиппокамп формирует бы общий субстрат осуществления самых разнообразных реакций, особенно отражающих эмоциональное настроение, при которых человек проявляет свое положительное или отрицательное отношение к окружающему.

Всевозможными модификациями экспериментов с электрическим раздражением, удалением или разрушением структур лимбической системы, в том числе гиппокампа, была показана их роль в формировании ряда поведенческих актов и состояний. Как при разрушении, так и при раздражении различных отделов гиппокампа наблюдались реакция страха, агрессивности, ярости или, наоборот, реакция удовольствия, изменения пищевого или полового поведения, нарушения ориентировочно-исследовательской деятельности, снижение способности к обучению и запоминанию, неадекватные реакции на окружающую обстановку, двигательные нарушения в виде моторных припадков или развития каталепсии и многие другие симптомы (Т. А. Леонтович, 1968; Вулдридж, 1965; Green, 1962).

Широкую известность приобрели работы Olds (1958, 1960) с использованием методики электрического самораздражения животными различных отделов мозга.

Оказалось, что именно в лимбической системе сконцентрированы структуры, раздражение которых вызывало реакцию удовольствия или «поощрения» и реакцию «избегания».

Delgado с соавторами (1963, 1967), изучая свободное поведение обезьян и других животных в колониях, использовали дистантное электрическое раздражение различных отделов лимбической системы. В зависимости от локализации и параметров раздражения были получены значительные изменения поведения в виде появления агрессивности, ярости, страха, боли, гнева или, наоборот, съеживания, робости, бегства, обороны. Эти воздействия значительно изменяли взаимодействия внутри стада обезьян, что приводило к смене вожака, его самки, к перемене уклада жизни стада, другой «расстановке сил» внутри него. Химическое воздействие на лимбические структуры в экспериментах тех же авторов давало аналогичные результаты. Эти наблюдения с несомненностью доказывают значитель-



ную роль лимбической системы в формировании мотивации поведения.

Многочисленные работы Brady с соавторами (1955, 1958, 1968) также посвящены изучению роли палеокортекса в мотивации поведения. Brady особенно выделяет изучение гиппокампа и отводит этому отделу мозга решающую роль в регуляции поведения, его организации и мотивации.

К. В. Судаков (1972) в своих исследованиях нейрофизиологических механизмов мотивации также уделяет значительное внимание регулирующим влияниям гипоталамуса.

Количество исследований, посвященных изучению функций лимбической системы чрезвычайно велико. Однако необходимо подчеркнуть, что многочисленные работы указывают не только на роль лимбических структур в мотивации поведения, но и специально подчеркивают значение гиппокампа в формировании различного рода эмоций.

Уже морфологические исследования, показывающие, что к пирамидам гиппокампа сходятся разнообразные афферентации от сенсорных и внутренних органов, для которых они служат как бы «общим конечным путем», заставляют предполагать, что именно на уровне гиппокампа складываются функциональные отношения, лежащие в основе эмоционального переживания и его характера (Т. А. Леонтович, 1968).

В настоящее время эмоциональное реагирование некоторые исследователи ставят в большую зависимость от функций структур палеокортекса.

В этом отношении следует заметить, что, несомненно, новая кора принимает участие в организации эмоций благодаря ее роли в осознании ситуации, оценке происходящего, коррекции поведения и посылке соответствующих сигналов к старой коре. Однако само формирование эмоциональных реакций и форм поведения, связанных с ними, происходит все же в филогенетически более старых структурах палеокортекса.

Значительная роль лимбической системы в регуляции эмоций и поведения заставляет некоторых авторов предполагать, что психопатологические явления в значительной мере следует связать с патологией лимбической области мозга. Ряд морфологических и нейрофизиологических исследований при психических заболеваниях указы-



вадет именно на изменение структур палеокортекса в первую очередь гиппокампа (Heath, Mickle, 1960; Rapp, 1962; Э. А. Костандов, 1964; Т. П. Исаков, 1965). В наших экспериментах с микроинъекциями ДЛК в различные отделы мозга существенной чертой его влияния на центральную нервную систему было изменение функций гиппокампа и, возможно, других структур палеокортекса, что выражалось сдвигами в их электрической активности и нарушением или полным исчезновением регулярного гиппокампального ритма.

При введении с помощью микроинъекций ДЛК в мозг у животных отмечался ряд изменений поведения и эмоционального состояния. Учитывая, что механизм центрального действия ДЛК у людей (у которых он вызывает психоз) и у животных, очевидно, сходен, а также наличие поведенческих сдвигов у экспериментальных животных, мы имеем определенные основания считать, что патологические изменения в функциях центральной нервной системы, вызываемые ДЛК, имеют непосредственное отношение к формированию психотических состояний.

При учете того, что ДЛК воздействует на структуры лимбической системы и главным образом на ее основные элементы — ретикулярную формацию среднего мозга и гиппокамп, можно считать, что дисфункции этих образований имеют большое значение в генезе психопатологических проявлений.

Характер сдвигов биоэлектрической активности мозга, вегетативных показателей и поведения у животных в проведенных экспериментах свидетельствует о возбуждающем влиянии ДЛК на центральную нервную систему. Однако, учитывая данные литературы (Marrazzi, 1962; Bradley, Wolstencraft, 1965), можно думать, что ДЛК, возбуждая одни нейроны и синапсы, вызывающие различные типы активации, тормозит деятельность других нейронов и синапсов, участвующих в регуляции и управлении этого возбуждения, приводя тем самым к дискоординации нервных процессов. Если адренергические и холинергические вещества при их введении в сетевидное образование вызывают активацию биотоков мозга, по характеру напоминающую физиологическую, но только более устойчивую и продолжительную, то активация биотоков мозга, возникающая под влиянием ДЛК, особенно при его локальном воздействии на мозг, значительно отличается от обычной физиологической. Основным отличием является отсутствие



регулярных влияний, которые объединяют деятельность многих отделов мозга, главным образом входящих в «круг Науты». Вследствие этого происходит, очевидно, дезинтеграция целостной организованной деятельности центральной нервной системы, распад ряда функциональных систем, что приводит к независимой, некоординированной деятельности некоторых отделов мозга.

Наши исследования показывают, что наиболее важным является воздействие ДЛК на ретикулярную формацию среднего мозга и что именно это образование, вероятно, играет ведущую роль в функциональном объединении и регуляции деятельности структур, входящих в единую систему «круг Науты».

Однако ДЛК и другие психотомиметики, очевидно, воздействуют на структуры ствола мозга, не связанные с регуляцией бодрствования и уровня сознания. В острых экспериментах при легких наркотических состояниях, вызванных уретаном, микроинъекция ДЛК в ретикулярную формацию приводит к генерализованной активации биотоков мозга. Несмотря на высокую степень этой активации, животное продолжает спать.

Исходя из концепции П. К. Анохина (1968) о различных биологических модальностях восходящей активации, ясно, что в этом случае ДЛК не влияет на первичные элементы, имеющие отношение к регуляции бодрствования и уровня сознания.

При рассмотрении вопроса, на какие нейрхимические субстраты ствола мозга и лимбической системы влияют психотомиметики, в первую очередь обращает на себя внимание характер взаимодействия различных психотомиметических препаратов и аминазина.

Введение аминазина в кровь купировало все изменения, вызванные внутривенным введением фенамина, гашиша и ДЛК. Кролики успокаивались, засыпали, на ЭЭГ появлялись медленные асинхронные колебания.

Выяснению локализации антагонистического взаимодействия аминазина и ДЛК посвящены эксперименты с введением микродоз аминазина в те же структуры мозга, в которые предварительно вводился ДЛК.

Во всех этих случаях аминазин снимал изменения ЭЭГ и поведения, вызванные ДЛК. Особенно отчетливо этот антагонизм был выражен при последовательном введении ДЛК и аминазина непосредственно в РФ среднего мозга.

В проведенных исследованиях было показано, что ами-



пазипн воздействует на функции тех же структур, на которые влияет и ДЛК. Антагонистическое действие амипазипна на эффект ДЛК было выражено и при последовательном введении этих веществ в гиппокамп и таламус. В то же время наложение амипазипна на кору не изменяло действия ДЛК на электрическую активность мозга и поведение животных.

Необходимо особенно подчеркнуть, что введение амипазипна в кровь и особенно в РФ купировало не только биоэлектрические сдвиги, вызванные ДЛК, но и оказывало значительное воздействие на поведение: кролики успокаивались и засыпали.

Эти данные заставляют предполагать, что амипазипн является специфическим антагонистом ДЛК и других психотомиметиков в отношении их влияния на функциональное состояние чувствительных к ним нервных элементов головного мозга.

Как считают большинство исследователей, основным принципом механизма центрального действия амипазипна является его подавляющее влияние на адренергические структуры ствола мозга. В последнее время появились сведения, что амипазипн оказывает некоторое влияние и на серотониновые и холинергические структуры мозга. Однако это воздействие несравнимо по степени влияния на адренергический субстрат и, вполне возможно, обусловлено вторичными сдвигами, возникающими на фоне изменения функций адренергических структур вследствие тесной взаимосвязи нейрохимических элементов центральной нервной системы.

Таким образом можно предположить, что одним из важных звеньев механизма действия ДЛК и других психотомиметиков является влияние на адренергические элементы стволовых и лимбических образований.

Из клинических исследований известно, что после введения испытуемым ДЛК и окончания его действия фенамин и амфетаминоподобные вещества в течение нескольких дней и даже недель могут вызывать вновь появление галлюцинаций, бреда и т. д. (Sandison, 1966). С другой стороны, в клинике лучше всего эффект ДЛК и других психотомиметиков купируется теми нейролептическими препаратами группы хлорпромазина, которые являются центральными адренолитиками.

Наряду с этим, как было показано, центральный холинолитик амизил при введении его в кровь, РФ и гиппокамп



также снимает электрографический эффект психотомиметиков. Однако, в отличие от ампазина, амизил не оказывает существенного влияния на изменение поведения, вызванное ДЛК. Другими словами, амизил купирует только биоэлектрический компонент действия психотомиметиков, их активирующее влияние на ЭЭГ, т. е. эффект, обусловленный восходящей активацией со стороны сетевидного образования.

Согласно данным И. П. Анохиной (1961, 1962), в цепи передачи восходящего возбуждения от адренергических структур ствола мозга уже на низших уровнях включаются синапсы холинергической природы. Концевые же синапсы на уровне коры в основном являются холинергическими (Г. Д. Смирнов, Р. Ю. Ильюченко, 1962).

Учитывая изложенные факты и в первую очередь отсутствие влияния ампазина на поведенческий эффект психотомиметиков, можно предположить, что основным компонентом центрального действия галлюциногенов является влияние на адренергические структуры, а действие амизила обусловлено блокадой передачи восходящего возбуждения из адренергического субстрата на уровне синапсов холинергической природы.

Особенно убеждает в этом предположении и тот факт, что амизил при его нанесении локально снимает активацию биотоков коры мозга, вызванную действием ДЛК на подкорковые образования, т. е. в этом случае явно имеется результат блокады амизилом конечного коркового холинергического звена передачи восходящей активации, звена, на которое сам ДЛК не оказывает действия (эксперименты с наложением ДЛК на кору мозга).

Так как поведенческий эффект психотомиметиков обусловлен в основном воздействием на адренергические системы мозга, в частности мезэнцефалического образования, можно думать, что их психотомиметическое действие также тесно связано с изменением функций адренергического субстрата мозга.

В отношении взаимного влияния на функции центральной нервной системы ДЛК и серотонина существуют (как мы уже упоминали выше) различные точки зрения. Рядом авторов были получены факты, указывающие на антагонизм этих веществ. С другой стороны, есть экспериментальные данные, свидетельствующие о синергизме серотонина и ДЛК. И, наконец, некоторые исследователи не находят прямой связи с влиянием ДЛК на обмен серото-



нина и его психотомиметическим действием. В проведенных нами опытах с непосредственным последовательным введением ДЛК и серотонина в различные отделы мозга не получено никаких фактов, свидетельствующих о центральном функциональном антагонизме этих веществ. Наоборот, усиление десинхронизации и уменьшение амплитуды биоэлектрических колебаний мозга, резкие вегетативные сдвиги после введения серотонина на фоне действия ДЛК скорее могут говорить в пользу центрального синергизма ДЛК и серотонина в их действии на ретикулярную формацию и гиппокамп.

На основании этого возникает предположение, что ДЛК оказывает активирующее влияние и на некоторые серотонинореактивные структуры мозга. В последнее время появились факты об идентичности структуры активных центров адрено- и серотониновых рецепторов (И. И. Абрамец, 1968). Эти данные свидетельствуют об очень тесном сходстве и взаимосвязи адренергических и серотонинергических функций, о возможности воздействия одного и того же вещества на оба вида рецепторов.

Однако результаты проведенных экспериментов дают основание предполагать, что в возникновении дисфункций центральной нервной системы, развивающихся при введении ДЛК и других психотомиметиков, ведущая роль принадлежит нарушению деятельности адренергических элементов. При этом наряду с отклонениями в состоянии адренергических структур таламуса и гиппокампа ведущее значение в возникновении патологии имеет дисфункция адренергического субстрата РФ, так как при локальном воздействии на него ДЛК развивается наиболее полная и характерная картина изменения поведения и биотоков мозга животного.

Нарушение функций гиппокампа, а возможно, и других структур лимбической системы, несомненно, играет большую роль в развитии эффекта психотомиметиков, но оно возникает не только вследствие непосредственного действия галлюциногенов на гиппокамп, но и в результате изменения регулирующих влияний со стороны сетевидного образования среднего мозга.

Для рассмотрения центральных механизмов действия психотомиметиков представляют интерес исследования с длительным введением этих препаратов, когда не только развивалась толерантность к использовавшимся веществам, в частности к ДЛК, сопровождавшаяся качественными

ми измер  
чалась ре  
другой х  
Резул

с одной  
хотомиме  
качества  
нейрохим  
на котор  
получени  
ских ре  
психотом

Таким  
фармакол  
чению, чт

1. Все  
важно би  
от актив  
ских возд  
свидетел  
тиков на

2. На  
томимети  
мозга и в  
кальное  
изводит в  
плекс п  
измени

3. Ней  
психотом  
вую оче  
серотони  
ской сист

4. В м  
томимети  
тером вли  
систему,  
биотоков  
психотом  
ный дей  
среднего  
к V-111,  
очевидно,  
синергич



ми изменениями поведения и характера ЭЭГ, но и отмечалась резистентность по отношению к психотомиметикам другой химической природы.

Результаты наблюдений позволяют предполагать, что, с одной стороны, при длительном введении некоторых психотомиметиков вслед за сильным возбуждением происходит качественное изменение функций, истощение некоторых нейрохимических структур центральной нервной системы, на которые влияют психотомиметики; с другой стороны, полученные данные свидетельствуют об общности химических рецепторов, на которые воздействуют изученные психотомиметики.

Таким образом, исходя из анализа проведенных нейрофармакологических исследований, можно прийти к заключению, что:

1. Все изучавшиеся психотомиметики вызывают активацию биотоков мозга, отличающуюся по своему характеру от активации, возникающей под влиянием физиологических воздействий, введения стимуляторов и V-111, что свидетельствует о специфическом влиянии психотомиметиков на структуры головного мозга.

2. Наибольшей чувствительностью к действию психотомиметиков обладают ретикулярная формация среднего мозга и некоторые образования лимбической системы. Локальное воздействие ДЛК на РФ среднего мозга воспроизводит весь характерный для этого психотомиметика комплекс поведенческих, вегетативных и биоэлектрических изменений.

3. Нейрохимический механизм действия изучавшихся психотомиметиков, очевидно, связан с их влиянием в первую очередь на адренергический субстрат и отчасти на серотонинергические структуры ствола мозга и лимбической системы.

4. В механизме действия V-111, не обладающего психотомиметическими свойствами, есть много общего с характером влияния психотомиметиков на центральную нервную систему, но есть и существенные различия: активация биотоков мозга не столь резко выражена, как при введении психотомиметиков, и носит обычный характер, свойственный действию стимуляторов; ретикулярная формация среднего мозга также обладает высокой чувствительностью к V-111, но нейрохимический механизм его воздействия, очевидно, связан преимущественно с влиянием на серотонинергические структуры.



## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА МЕТАБОЛИЗМ И ФУНКЦИИ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

### Биохимические исследования

Проведение биохимических исследований ставило основной целью изучение механизмов действия психотомиметиков на системы биогенных аминов мозга, с попыткой выявления, на какие из этапов синтеза, хранения, функционирования или распада биогенных аминов воздействуют психотомиметические препараты. Нашей задачей также было сопоставление биохимических механизмов действия психотомиметиков и химически родственного им препарата V-111. В экспериментах определялось содержание норадреналина и серотонина в отдельных образованиях мозга — в наиболее богатых этими аминами среднем мозге и гипоталамусе, а также в коре мозга.

При изучении биохимических механизмов влияния галлюциногенов на концентрацию биогенных аминов использовались комбинации с препаратами, различным образом воздействующими на синтез, хранение и метаболизм норадреналина и серотонина в центральной нервной системе.

С этой целью использовались: альфа-метилтирозин (АМТ), блокирующий синтез норадреналина, параклорфенилаланин (ПХФА), блокирующий синтез серотонина, резерпин, высвобождающий из запасов норадреналин, серотонин и ипразид, тормозящий активность МАО.

Изучалось действие указанных выше психотомиметиков: ДЛК, фенамина, спиртового и петролейного экстракта гашиша, а также препарата V-111.

Эксперименты проводились на крысах линии «Вистар».

В каждом опыте также исследовалось содержание биогенных аминов в мозге контрольных крыс, получавших инъекцию физиологического раствора или твина-80 (растворителя петролейного экстракта гашиша). Концентрация биогенных аминов определялась флуорометрическим методом Велч и Велч (1969) на спектрофлуориметре «Hitachi MPF-2A»<sup>1</sup>.

Через 30 мин после внутрибрюшинного введения ДЛК (до 2 мг/кг) отмечалось снижение норадреналина и повы-

<sup>1</sup> Биохимические исследования выполняли канд. мед. наук Г. Д. Забродин и Н. А. Христолюбова.



Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА (НА) И СЕРОТОНИНА (5-ОТ) В МОЗГЕ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ДЛК, ЭКСТРАКТА ГАШИША, ФЕНАМИНА И V-111 (В ПРОЦЕНТАХ ПО ОТНОШЕНИЮ К КОНТРОЛЮ)

Область мозга	Биогенные амины	ДЛК 2 мг/кг, через 30 мин	Гашиш 1600 мг/кг, через 60 мин	Фенамин 20 мг/кг, через 60 мин	V-111 20 мг/кг, через 60 мин	ДЛК 2 мг/кг, через 7 сут	Фенамин 20 мг/кг, через 7 сут
Кора	НА 5-ОТ	55 98	100 184	65 53	101 94	166 220	33 49
Средний мозг	НА 5-ОТ	52 127	86 110	67 75	144 68	142 193	56 79
Гипоталамус	НА 5-ОТ	77 127	82 191	64 56	151 77	135 276	30 97

шение серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Изменения были выражены в большей степени в среднем мозге. Концентрация биогенных аминов в коре мозга практически не изменялась (табл. 3).

Через 1 ч после введения 20 мг/кг фенамина также отмечалось существенное снижение концентрации норадреналина, а также серотонина во всех изучавшихся отделах мозга. Использование 1600 мг/кг спиртового экстракта гашиша также приводило к уменьшению содержания норадреналина и повышению уровня серотонина.

Обращает на себя внимание то, что наибольшие сдвиги в концентрации биогенных аминов регистрируются в среднем мозге и гипоталамусе. Только фенамин почти равным образом воздействует и на содержание норадреналина и серотонина в коре головного мозга. Необходимо, однако, отметить, что если ДЛК в эффективных дозах всегда является психотомиметиком, то амфетамин и гашиш, за исключением отдельных случаев, как правило, вызывают психотическое состояние лишь при использовании высоких доз или при длительном их применении.

В литературе имеются указания, что при ежедневном приеме высоких доз амфетамина психотические реакции развиваются обычно на 5—6-е сут. Поэтому представлялось интересным сопоставление уровней биогенных аминов мозга при использовании этих препаратов в дозах, не



являющихся психотогенными, при более высоких, психотомиметических дозах, а также при длительном введении препаратов.

Для фенамина использовались дозы 10, 20 мг/кг и ежедневное в течение 7 сут введение по 20 мг/кг. Фенамин в дозе 10 мг/кг, хотя и оказывал отчетливое поведенческое стимулирующее воздействие, качественно иначе изменял концентрацию биогенных аминов мозга. Отмечалось повышение концентрации как норадреналина, так и серотонина. Относительно высокая доза фенамина — 20 мг/кг вызывала снижение концентрации как норадреналина, так и серотонина. Через 7 сут ежедневных инъекций фенамина также отмечалось значительное уменьшение концентрации норадреналина и серотонина во всех отделах мозга. Однако если содержание норадреналина снижалось гораздо больше, чем при однократном использовании 20 мг/кг фенамина, то концентрация серотонина существенно не изменялась и даже отмечалось некоторое ее увеличение по сравнению с однократным введением фенамина. Исходя из этого, можно было подозревать включение к этому сроку каких-то компенсаторных механизмов в системе серотонина.

При изучении механизма действия гашиша использовались различные дозы спиртового экстракта. Мы получили прямую зависимость характера изменений концентрации биогенных аминов мозга от дозы препарата. Так, если 50 мг/кг экстракта не оказывали существенного влияния на содержание биогенных аминов в мозге, то при 400 мг/кг повышалась концентрация серотонина, в то время как содержание норадреналина практически не изменялось, и, наконец, 1600 мг/кг, т. е. высокая доза, у которой можно подозревать психотомиметический эффект, вызывала также увеличение концентрации серотонина и отчетливое снижение уровня норадреналина в подкорковых образованиях (табл. 4).

Мы уже упоминали, что использование в течение 7 сут ДЛК приводило к развитию седативного эффекта и толерантности как к самому ДЛК, так и к другим психотомметикам.

Биохимические исследования обнаружили, что, в противоположность однократному использованию ДЛК, хроническое его применение способствует повышению уровня норадреналина в различных отделах мозга. Концентрация серотонина также повышается (см. табл. 3). Можно ду-



Таблица 4

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА (НА) И СЕРОТОНИНА (5-ОТ) В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ МОЗГА КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА ГАШИША (В ПРОЦЕНТАХ ПО ОТНОШЕНИЮ К КОНТРОЛЮ)

Область мозга	Амины	Дозы экстракта гашиша		
		50 мг/кг	400 мг/кг	1600 мг/кг
Кора	НА 5-ОТ	100 100	105 124	100 184
Средний мозг	НА 5-ОТ	100 100	106 193	86 170
Гипоталамус	НА 5-ОТ	100 100	94 149	82 191

мать, что качественно иной эффект ДЛК, который наблюдается через 7 сут его применения, имеет прямую связь с качественными сдвигами в системе катехоламинов мозга, в частности, с увеличением уровня норадреналина в отличие от уменьшения его концентрации при однократных введениях.

Таким образом, общим для психотомиметических доз всех изучавшихся препаратов являлось снижение концентрации норадреналина в среднем мозге и гипоталамусе. Представляет интерес тот факт, что один и тот же препарат — фенамин, в более низких дозах, но обладающих выраженным стимулирующим действием, повышает концентрацию норадреналина, а в дозах, которые могут обладать психотомиметическим эффектом, снижает его содержание. Препарат, который химически близок по строению к фенамину, — V-111, но не имеет психотомиметического действия, одинаково с фенамином повышает концентрацию серотонина в мозге, но в отличие от последнего увеличивает уровень норадреналина.

Мы видим, что концентрация серотонина в мозге при воздействии психотомиметиков изменяется незакономерно: при использовании ДЛК и гашиша она снижается, а при введении фенамина — повышается. Более того, повышение дозы гашиша приводит к дальнейшему уменьшению концентрации норадреналина, хотя и способствует некоторому выравниванию уровня серотонина. Применение





Рис. 12. Изменение концентрации норадреналина и серотонина в различных отделах мозга крыс под влиянием психотомиметиков и V-111.

ние V-111 вызывало противоположные сдвиги в содержании биогенных аминов — увеличение концентрации норадреналина и снижение уровня серотонина. Общим с эффектом действия психотомиметиков у этого препарата являлось то, что наибольшие изменения регистрировались также в среднем мозге (см. табл. 3, рис. 12).

На фоне блокады синтеза норадреналина при помощи альфаметилтирозина — АМТ введение ДЛК также вызывало снижение концентрации норадреналина в различных отделах мозга. Однако оно было относительно меньше, чем при воздействии ДЛК на intactное животное. В среднем мозге, например, концентрация норадреналина снижалась лишь на 10%.

Введение ДЛК через 18 ч после введения параклорфенилаланина (ПХФА), блокирующего синтез серотонина, вызывало снижение серотонина в коре и гипоталамусе, но продолжало повышать уровень серотонина в среднем мозге.

Предварительное истощение биогенных аминов резерпином (резерпин вводился за 18 ч до ДЛК) также прин-



Таблица 5

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ НОРАДРЕНАЛИНА (НА) И СЕРОТОНИНА (5-ОТ) В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МОЗГА КРЫС  
(В ММГ/Г ТКАНИ) ПРИ ВВЕДЕНИИ ДЛК И V-111 НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АМТ, ПХФА, РЕЗЕРПИНА И ИПРАЗИДА

Область мозга	АМТ		АМТ+ДЛК		АМТ+V-111	
	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ
Кора	189±8 <sup>+</sup>	315±28	149±8 <sup>++</sup>	361±20	186±32	276±26
Средний мозг	348±9	952±5	312±10 <sup>+</sup>	967±49	346±30	932±75
Гипоталамус	1463±5	1363±1	1007±15 <sup>+++</sup>	1095±37	1215±112	965±171 <sup>+++</sup>

Область мозга	ПХФА		ПХФА+ДЛК		ПХФА+V-111	
	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ
Кора	244±3	835±29	216±18	111±13	233±3 <sup>+</sup>	132±24
Средний мозг	506±1	484±50	436±19 <sup>++</sup>	588±12 <sup>+</sup>	510±66	469±110
Гипоталамус	1958±99	534±121	1175±36 <sup>+++</sup>	437±37	1404±8 <sup>+++</sup>	383±555



Область мозга	Резерпин		Резерпин+ДЛК		Резерпин+V-111	
	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ
Кора	37±2	133±4	12±3 <sup>+++</sup>	83±6 <sup>+++</sup>	5±0 <sup>+++</sup>	96±7 <sup>+++</sup>
Средний мозг	49±11	408±48	17±4 <sup>++</sup>	607±44 <sup>+++</sup>	35±9	427±11
Гипоталамус	171±9	395±17	159±26	377±16	227±42 <sup>+</sup>	137±2 <sup>+++</sup>

Область мозга	Ипразид		Ипразид+ДЛК		Ипразид+V-111	
	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ
Кора	453±12	760±18	451±22	480±41	308±4 <sup>+++</sup>	679±44
Средний мозг	614±22	1747±228	688±30 <sup>+</sup>	1436±22	493±15 <sup>++</sup>	1642±73
Гипоталамус	2938±168	2681±112	2544±88 <sup>++</sup>	1655±569	1999±73 <sup>+++</sup>	1908±61

Средняя и ошибка средней ( $M \pm m$ ), полученные в каждом эксперименте на 6—12 животных. Достоверность разности средних:  $+p < 0,05$ ;  $++p < 0,01$ ;  $+++p < 0,001$ .



ципально не изменяло характер действия ДЛК. Введение ДЛК еще больше снижало концентрацию норадреналина в мозге и значительно повышало уровень серотонина в среднем мозге.

Однако введение за 18 ч ипразида, тормозящего активность МАО, значительно изменяло характер действия ДЛК. На фоне блокады МАО инъекция ДЛК вызывала повышение концентрации норадреналина в среднем мозге и снижение уровня серотонина во всех отделах мозга (табл. 5).

Таким образом, в данном варианте экспериментов ДЛК оказывал действие, противоположное его свойствам на интактном животном.

Сходная картина получена при комбинации перечисленных выше препаратов с экстрактом гашиша.

Предварительное введение блокаторов синтеза норадреналина и серотонина  $\alpha$ -АМТ и ПХФА не изменяло характера влияния гашиша на концентрацию биогенных аминов мозга. На фоне премедикации ипразидом гашиш снизил содержание как норадреналина, так и серотонина во всех отделах мозга. После истощения биогенных аминов резерпином введение гашиша еще больше понизило уро-

Таблица 6

ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ БИОГЕННЫХ АМИНОВ МОЗГА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭКСТРАКТА ГАШИША НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ИПРАЗИДА И РЕЗЕРПИНА (В ПРОЦЕНТАХ)

Область мозга	Резерпин		Резерпин+гашиш	
	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ
Кора	100	100	70	112
Средний мозг	100	100	48	367
Гипоталамус	100	100	100	120
	Ипразид		Ипразид+гашиш	
	НА	5-ОТ	НА	5-ОТ
Кора	100	100	86	83
Средний мозг	100	100	71	69
Гипоталамус	100	100	58	37

НА — норадреналин; 5-ОТ — серотонин.



вень норадреналина, но повысило концентрацию серотонина (табл. 6).

Особенно обращает на себя внимание вызываемое им при этом на фоне действия резерпина значительное повышение концентрации серотонина в среднем мозге.

Исследование комбинаций препаратов, воздействующих на синтез и метаболизм биогенных аминов, с V-111, показало, что во всех экспериментах, независимо от фона премедикации, V-111 вызывал снижение концентрации серотонина в различных отделах мозга. Однако на фоне упомянутых препаратов V-111 понижал также и концентрацию норадреналина, и лишь после введения резерпина вызывал повышение уровня норадреналина в гипоталамусе (см. табл. 5).

Таким образом, как в фоновых исследованиях, так и в сочетаниях с другими психотропными препаратами V-111 оказывает влияние, диаметрально противоположное действию ДЛК на содержание норадреналина в различных отделах мозга.

### Гистохимические исследования

Современные гистохимические методы исследования дают возможность дифференцированного изучения особенностей распределения катехоламинов и серотонина в различных структурных образованиях центральной нервной системы.

Их применение для дальнейшего уточнения принципа действия на центральную нервную систему психотомиметиков, выявленного в результате нейрофармакологических и биохимических исследований, позволило надеяться на получение более точных представлений о механизме действия исследовавшихся веществ.

Нами была поставлена серия экспериментов с изучением воздействия психотомиметиков и препарата V-111 на распределение и концентрацию аминов в отдельных клеточных образованиях среднего мозга<sup>1</sup>. Параллельно исследовалась активность моноаминоксидазы (МАО) в среднем мозге и гипоталамусе.

Эксперименты проводились на крысах линии «Вистар». Для изучения содержания и распределения биогенных аминов в среднем мозге использовался флуоресцентный

<sup>1</sup> Исследования выполнены Н. А. Христолюбовой.



метод Хилларпа и Фалька (1966). Микроскопирование производилось на флуоресцентном микроскопе МЛ-2.

При исследовании активности МАО в среднем мозге и гипоталамусе применялся метод Гленнера<sup>1</sup>.

Через 2 ч, а также через 18 ч после внутрибрюшинного введения крысам ДЛК (до 2 мг/кг) на фоне некоторого общего снижения содержания биогенных аминов в среднем мозге отмечалось местное увеличение их концентрации как в окончаниях отростков, так и в телах нервных клеток в различных участках РФ.

Эти изменения были строго локализованы и обнаруживались лишь в определенных клеточных группах ретикулярной формации (на уровне верхней трети интрапедункулярного ядра), вентрального отдела покрышки среднего мозга и субстанции нигра (рис. 13).

Характер флуоресценции позволяет предполагать, что в данном случае увеличивается содержание катехоламинов.

Внутрибрюшинное введение спиртового экстракта гашиша (100—1600 мг/кг) вызывало значительное увеличение концентрации биогенных аминов в клетках и аксонных терминалях, также очень строго локализовано, но именно в тех же клеточных образованиях среднего мозга, что и при использовании ДЛК.

В гистохимических экспериментах использовались различные дозы спиртового экстракта гашиша — 100, 400 и 1600 мг/кг — те же, что и в биохимических исследованиях. Однако если введение 100 мг/кг не оказывало влияния на общее содержание биогенных аминов в различных отделах мозга, то использование гистохимического метода позволило выявить, что эта доза вызывает отчетливое повышение концентрации катехоламинов в упомянутых выше клеточных группах среднего мозга.

Это указывает на то, что определенные клеточные образования среднего мозга не только обладают специфической чувствительностью к ДЛК и гашишу, но и на то, что порог их чувствительности гораздо ниже порога реактивности других структур мозга. Другими словами, малые дозы препарата, не оказывая влияния на общий метаболизм биогенных аминов мозга, уже значительно изменяют функции специфически чувствительных к ним структур.

---

<sup>1</sup> Активность МАО изучала канд. мед. наук Ф. Д. Любимова.



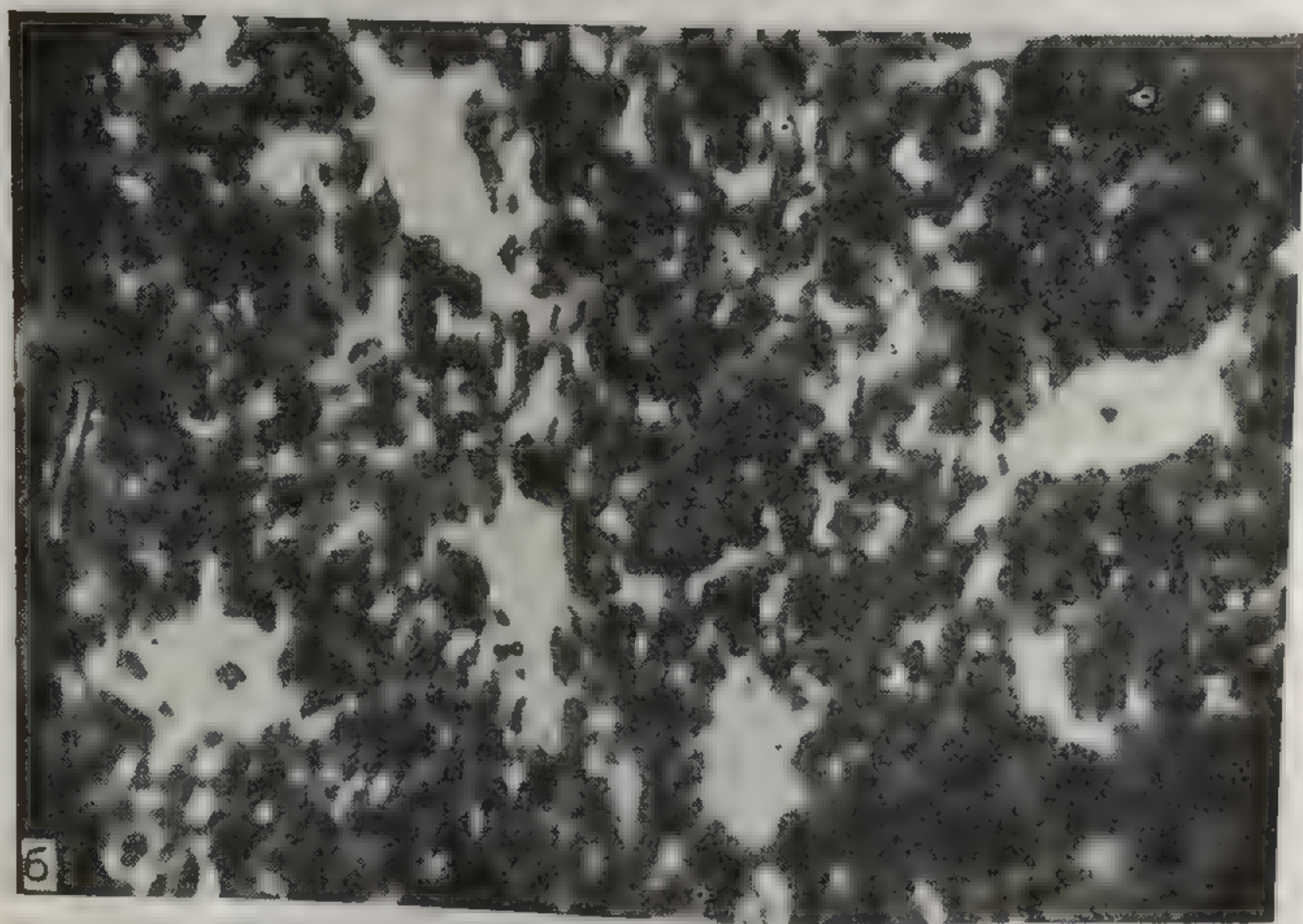
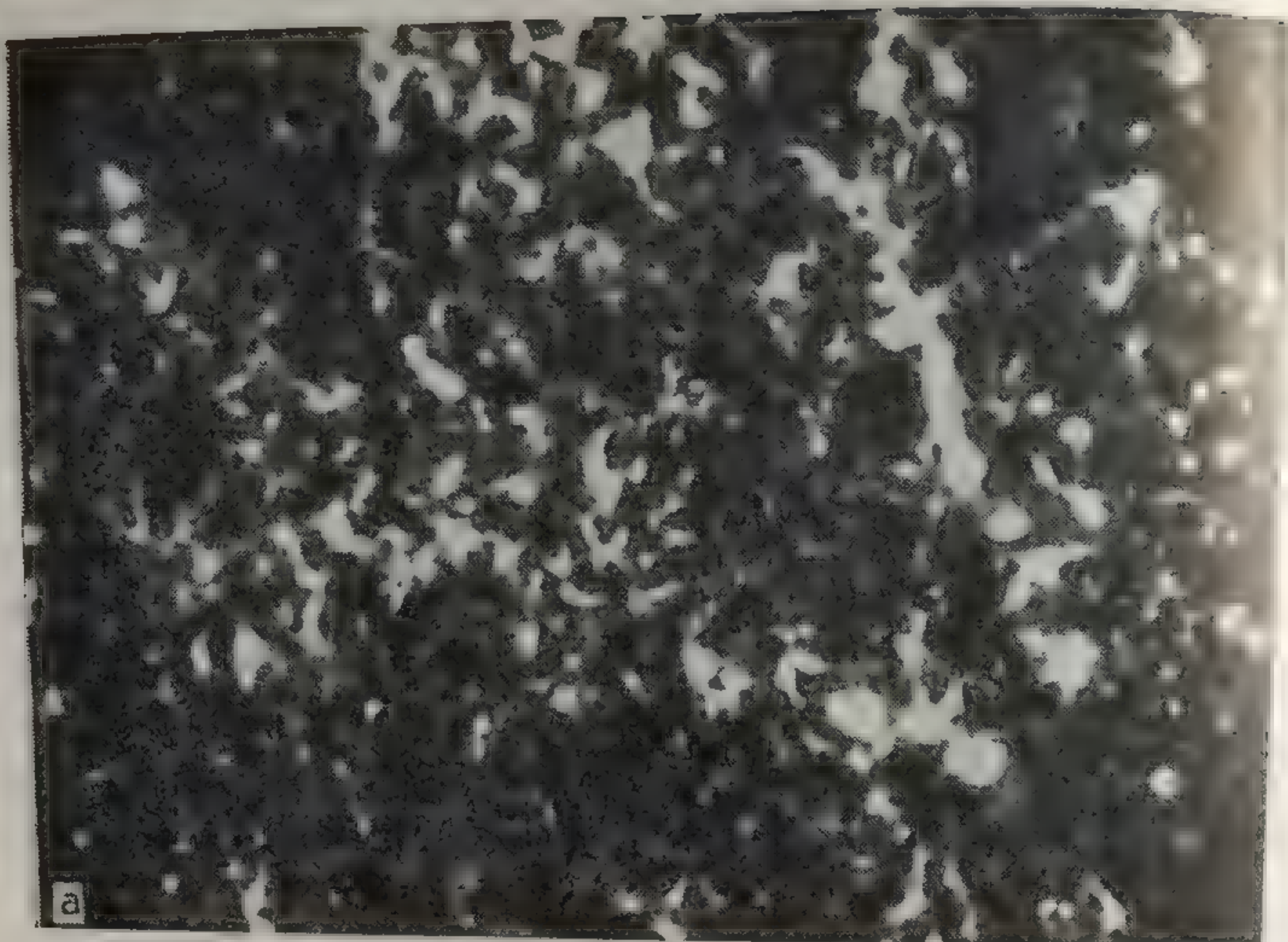


Рис. 13. Изменение концентрации катехоламинов в стволе мозга крыс под влиянием ДЛК.  
а — область ретикулярной формации среднего мозга, фон; б — та же область РФ через 1 ч после введения 20 мг/кг ДЛК; в — субстанция нигра, фон; г — субстанция нигра через 1 ч после введения 20 мг/кг ДЛК.



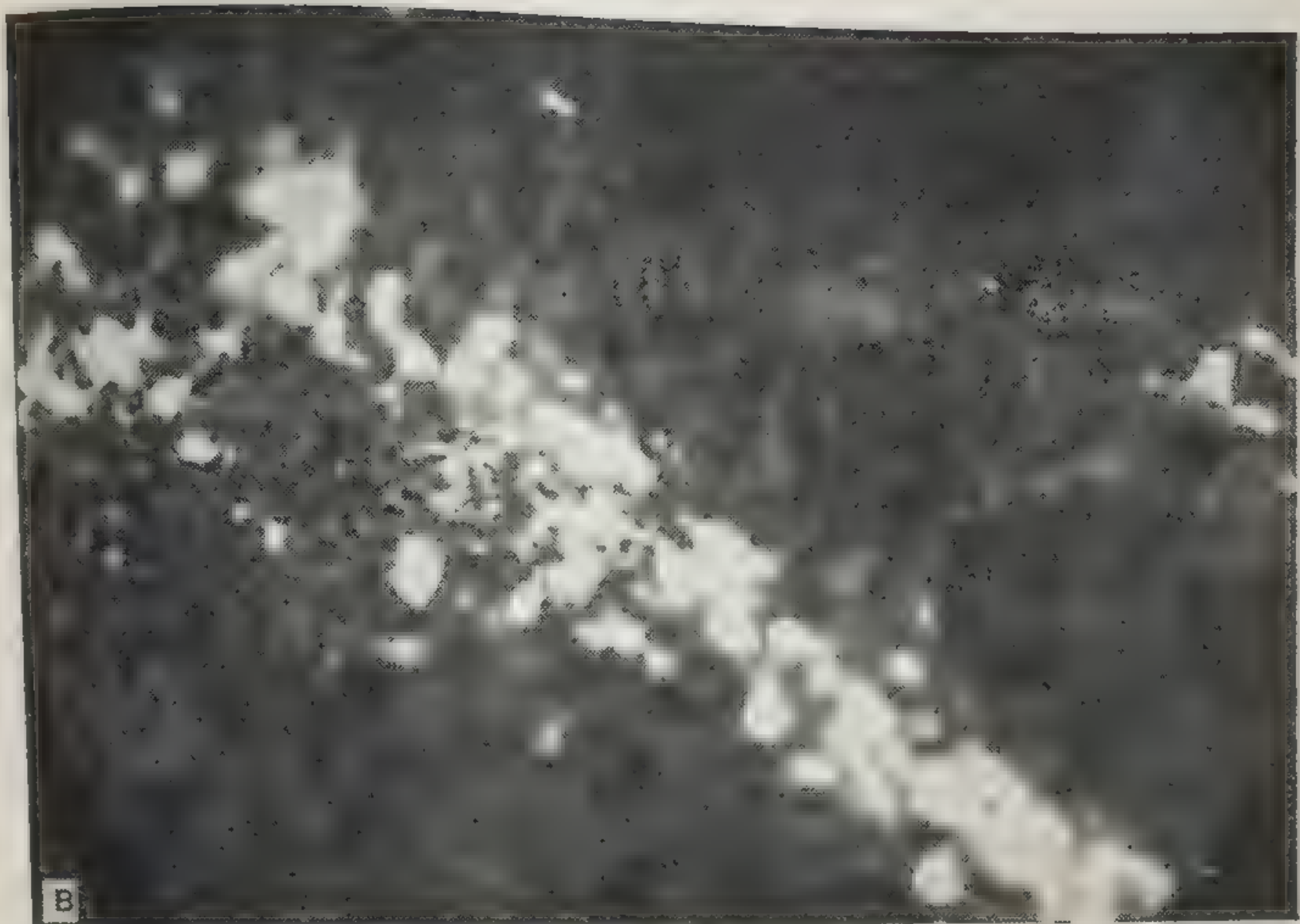


Рис. 13 (продолжение).



Использование препарата V-111 не позволило выявить четкого изменения концентрации биогенных аминов в отдельных клеточных группах среднего мозга.

Применение сочетаний ДЛК с другими препаратами, воздействующими на метаболизм катехоламинов и серотонина, показало, что предварительное введение дисульфирама, блокирующего синтез норадреналина, не изменяет характерного влияния ДЛК на указанные клеточные группы среднего мозга. На фоне увеличения концентрации биогенных аминов, вызванного ипразидом (200 мг/кг), ДЛК еще больше увеличивает эту концентрацию. Источение биогенных аминов, обусловленное введением резерпина, продолжает нарастать и после введения ДЛК.

Эти эксперименты позволяют предположить, что в особо чувствительных к нему клеточных образованиях ретикулярной формации среднего мозга ДЛК не только увеличивает количество и одновременно расход функционирующих катехоламинов, но и стимулирует их синтез, а также, вероятно, несколько тормозит активность ферментов распада. В специальной серии экспериментов было показано, что ДЛК оказывает влияние и на активность МАО. Однако это влияние оказалось очень дифференцированным и строго локализованным. Так, в некоторых клеточных структурах среднего мозга отмечалось снижение активности МАО, в то время как в отдельных ядрах гипоталамуса, наоборот, обнаруживалось отчетливое увеличение ее активности. Так как локализация ослабления МАО совпадает с областями, в которых под влиянием ДЛК наблюдается увеличение концентрации катехоламинов, можно думать, что влияние на активность МАО является одним из компонентов действия ДЛК на наиболее чувствительные к нему структуры мозга.

В литературе имеются разногласия по поводу влияния ДЛК на активность МАО. Так, если одни исследователи (Shanthaveerappa, Nandy, Bourne, 1963) обнаружили в стволе мозга значительную ингибицию МАО под влиянием ДЛК, то другие (Brawley, 1972) отрицают какое-либо воздействие ДЛК на этот фермент. В этих исследованиях изучался, как правило, весь мозг в целом. Однако при дифференцированном и локализованном воздействии ДЛК на функции биогенных аминов и на их ферменты, обнаруженном в наших экспериментах, суммарное исследование в целом мозге концентрации аминов и особенно активности ферментов, конечно, дает противоречивые результаты.



## Обсуждение результатов биохимических и гистохимических исследований

Изучение содержания норадреналина и серотонина в различных отделах мозга крыс показало, что как психотомиметики, так и V-111 оказывают существенное влияние на концентрацию биогенных аминов.

Наряду с тем, что каждый из изучавших психотомиметиков обладает свойственным ему индивидуальным воздействием на метаболизм биогенных аминов мозга, выявились и общие черты, характерные для всех исследованных препаратов. Это прежде всего относится к снижению концентрации норадреналина, главным образом в среднем мозге и гипоталамусе. Особенно отчетливо этот факт выступал в экспериментах с использованием различных доз галлюциногенов. Важно подчеркнуть, что только психотомиметические дозы препаратов вызывали снижение концентрации норадреналина в центральной нервной системе (см. рис. 12). Это заставляет предположить, что истощение норадреналина в среднем мозге и гипоталамусе имеет прямую связь с развитием психопатологических реакций.

Однако существует ряд других лекарственных препаратов, которые снижают содержание норадреналина в мозге, но, тем не менее, не обладают психотомиметическими свойствами. Очевидно, весь вопрос в том, каковы нейрохимические механизмы этого конечного результата — снижения уровня норадреналина.

С другой стороны, обращает на себя внимание тот факт, что концентрация серотонина изменяется под влиянием различных психотомиметиков неоднозначно. Так, одни препараты повышают его содержание, а другие — понижают (см. рис. 12). Эти результаты могут быть объяснены с двух позиций: 1) психотомиметический эффект изученных препаратов не связан с воздействием на метаболизм серотонина мозга и 2) если имеется связь развития психотических реакций со сдвигами функций серотониновых систем мозга, то, очевидно, существуют психотомиметики с совершенно различным влиянием на метаболизм серотонина.

На основании анализа литературных сведений и результатов наших экспериментов первое предположение, вероятно, более оправдано, хотя исследования комбинаций психотомиметиков с другими психотропными препаратами и выявили общие сдвиги в серотониновых системах.



Появление под влиянием психотомиметиков у животных реакции возбуждения, напряжения, агрессии, активации ЭЭГ и т. д. заставляет предположить, что снижение уровня норадреналина в подкорковых отделах мозга обусловлено избыточным его расходом, усиленным функционированием специфических элементов, т. е., другими словами, при введении психотомиметиков имеет место активация функций норадренергических структур стволовых отделов мозга, что ведет к падению концентрации нейромедиатора. Нетрудно заметить, что это заключение совпадает с выводами, сделанными на основе нейрофармакологических исследований.

В экспериментах было показано, что длительные ежедневные инъекции галлюциногенов, особенно ДЛК, приводят к заторможенному сопливному состоянию животного и на этом фоне дополнительные инъекции различных психотомиметиков оказываются неэффективными.

Можно думать, что это состояние вызвано возникающим в этих случаях качественным изменением метаболизма норадреналина мозга.

Увеличение в мозге концентрации серотонина под влиянием ДЛК и гашиша свидетельствует, очевидно, о замедлении метаболизма серотонина, возможно, о некотором затормаживании функций серотонинергических элементов, что подтверждают имеющиеся литературные сведения (Brawley, Duffield, 1972). Однако амфетамин, вводившийся даже в высоких психотомиметических дозах в течение продолжительного времени, наоборот, снижал уровень серотонина в мозге, что, с нашей точки зрения, подчеркивает отсутствие видимой связи изменения концентрации серотонина в центральной нервной системе с развитием психотического состояния.

В этом плане интересно, что препарат V-111 так же, как и амфетамин, снижает концентрацию серотонина в стволе мозга. Однако в отличие от амфетамина и других галлюциногенов V-111 повышает содержание норадреналина. Сопоставление действия двух химически родственных препаратов — амфетамина и V-111 (см. рис. 12), один из которых является общепризнанным психотомиметиком, а другой к этой группе не относится, еще раз приводит к заключению, что истощение норадреналина в стволе мозга, очевидно, имеет прямую связь с развитием психотического эффекта, а изменение уровня серотонина, вероятно, решающей роли не играет.



Анализируя биохимический механизм действия V-111, можно предположить, что вызываемая им активация обусловлена главным образом усилением функций серотонинергических структур ствола мозга. Это совпадает с выводами, сделанными на основе нейрофармакологических исследований.

Что же дали нам эксперименты с препаратами, различным образом воздействующими на синтез, хранение и метаболизм биогенных аминов в отношении понимания нейробиохимических механизмов центрального действия психотомиметиков?

Первое, на что можно обратить внимание — это однотипный характер взаимодействия изученных препаратов с психотомиметиками, что говорит о сходных механизмах действия галлюциногенов. Блокада синтеза серотонина и норадреналина существенно не изменяет характер влияния психотомиметиков на концентрацию биогенных аминов, исключая влияние на содержание серотонина в среднем мозге. Можно предположить, что психотомиметики не оказывают значительного действия на синтез биогенных аминов. Особое место занимает средний мозг, в котором ДЛК, вероятно, усиливает синтез серотонина. Это предположение подтверждают эффекты от введения психотомиметиков на фоне истощения биогенных аминов мозга, вызванного резерпином.

На этом фоне концентрация норадреналина под влиянием ДЛК и гашиша продолжает падать. Обращает на себя внимание резкое повышение содержания серотонина в среднем мозге.

Эти факты с несомненностью указывают, что психотомиметики не только противодействуют истощающему влиянию резерпина на серотонинсодержащие гранулы, но и стимулируют синтез серотонина. Однако эти процессы имеют место только в среднем мозге.

Проведенный анализ свидетельствует, что психотомиметики, вероятно, не оказывают существенного влияния на синтез и хранение норадреналина в мозге. Можно предположить, что они воздействуют на функциональную лабильную фракцию норадреналина, стимулируя его избыточный выход в синаптические пространства в области среднего мозга и гипоталамуса. С другой стороны, ДЛК и гашиш отчетливо влияют на синтез и хранение серотонина в районе среднего мозга, очевидно, стимулируя его синтез и замедляя высвобождение из гранул.



Интересные результаты получены при введении психотомиметиков на фоне ингибции МАО, обусловленной ипразидом. Если норадреналин мозга после введения гашиша и ДЛК в целом, как обычно, снижается, то содержание серотонина значительно падает.

Из клинической практики известно, что комбинация галлюциногенов с ингибиторами МАО значительно усиливает психотомиметическое действие. Однако при этой комбинации, как свидетельствуют представленные данные, психотомиметики оказывают свойственное им влияние на норадренергические системы мозга, но совершенно иначе воздействуют на метаболизм серотонина. Эти данные еще раз убеждают нас в том, что изменение концентрации серотонина в центральной нервной системе не имеет прямой связи с развитием психотического состояния при введении галлюциногенов.

Таким образом, биохимические исследования механизма центрального действия различных психотомиметиков позволили выявить следующие основные факты.

1. Все изучавшиеся препараты воздействуют на метаболизм норадреналина и серотонина в центральной нервной системе.

2. Общей чертой воздействия психотомиметиков является снижение концентрации норадреналина, главным образом в среднем мозге и гипоталамусе.

3. Концентрация серотонина в центральной нервной системе при введении различных психотомиметиков в общих чертах изменяется неоднозначно, иногда по такому же типу, как и при использовании препаратов, не обладающих психотомиметическим действием.

4. Нейрохимический анализ свидетельствует, что все изученные психотомиметики, в отличие от родственного им препарата V-111, активируют деятельность норадренергических структур среднего мозга и гипоталамуса, стимулируя активность свободного норадреналина, что ведет к увеличению выхода нейромедиатора в синаптическое пространство при прохождении нервного импульса.

Основным выводом, вытекающим из серии гистохимических исследований, является обнаружение выраженной химической избирательности действия психотомиметиков, что обнаруживается в строгой локальности изменения под их влиянием концентрации биогенных аминов. Оба изученных психотомиметика — ДЛК и гашиш влияли на метаболизм и функции биогенных аминов в одних и тех



же клеточных группах среднего мозга, в то время как V-111, не обладающий психотомиметическим действием, такого влияния не оказывал. Это указывает на наличие в центральной нервной системе клеточных образований, специфически чувствительных к действию психотомиметиков. Порог реактивности этих структур на психотомиметические препараты значительно ниже, чем в других участках мозга. Не исключено, что чувствительные к галлюциногенам структуры имеются не только в среднем мозге, но и в гипоталамусе, и, возможно, в других отделах центральной нервной системы.

Представляет интерес также и тот факт, что одни и те же структурные образования обладают высокой чувствительностью к психотомиметикам из различных химических групп.

Высокая избирательная химическая реактивность некоторых структур, вероятно, обусловлена еще не выясненными частными особенностями метаболизма в них биогенных аминов.

Полученные результаты заставляют нас предположить, что концепция «общего конечного пути» (Brawley, 1972) в механизме действия психотомиметиков имеет достаточно веские основания. Действительно, как же иначе можно объяснить, что психотомиметики совершенно различной химической природы аналогичным образом воздействуют на одни и те же очень строго ограниченные структуры центральной нервной системы?

Можно думать, что или различные галлюциногены в результате многочисленных превращений и взаимодействий в организме оказывают в конце концов сходное влияние на функции центральной нервной системы, либо, воздействуя на начальных этапах различно, они приводят к аналогичным нейрохимическим сдвигам в мозге, которые и являются дальнейшим двигателем развития патологического процесса.

Таким образом, гистохимические исследования позволили нам обнаружить следующие особенности механизма центрального действия психотомиметиков.

1. Психотомиметики ДЛК и гашиш обладают строгой локальностью и избирательностью действия на метаболизм биогенных аминов в некоторых нервных структурах ствола мозга. Порог чувствительности этих структур к действию психотомиметиков гораздо ниже, чем у других отделов мозга.



2. Это локальное действие обнаруживается в ограниченных участках ретикулярной формации среднего мозга на уровне верхней трети интрапедункулярного ядра, субстанции нигра и в вентральном отделе покрышки среднего мозга.

3. ДЛК и гашиш — психотомиметики различной химической природы — оказывают одинаковое влияние на распределение биогенных аминов в указанных структурах. Препарат V-111, не обладающий психотомиметическим действием, такого влияния не оказывает.

4. В указанных клеточных образованиях среднего мозга под влиянием психотомиметиков наблюдается повышение концентрации катехоламинов как в нервных клетках, так и в синапсах.

5. Нейрохимический анализ позволяет предположить, что при воздействии психотомиметиков в этих структурах увеличивается синтез катехоламинов, усиливается активность их функциональной фракции и несколько тормозится их распад, вероятно, в связи со снижением активности моноаминоксидазы.

#### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ МЕХАНИЗМА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХОТОМИМЕТИКОВ

Сопоставление результатов нейрофармакологических, биохимических и гистохимических исследований позволяет высказать некоторые положения об общих чертах механизма центрального действия различных психотомиметиков.

Характерным для центрального действия всех психотомиметиков оказалось преимущественное влияние на образование круга Пейпса — Науты — на ретикулярную формацию среднего мозга, на гипоталамус и гиппокамп. Однако результаты экспериментов продемонстрировали, что ведущим в этом комплексе влияний является воздействие на ретикулярную формацию среднего мозга.

Очевидно это является закономерным, если вспомнить, что Nauta (1963), объединяя указанные образования в единую функциональную систему, как раз подчеркивал особую роль среднего мозга, к которому концентрируются двусторонние проводящие пути от остальных отделов системы. С другой стороны, Braak (1970), изучая организацию функций биогенных аминов в мозге, пришел к заключению, что в среднем мозге имеются механизмы,



оказывающие регулирующее влияние на функционирование биогенных аминов во всех других отделах мозга.

Психотомиметики активируют ретикулярную формацию среднего мозга и другие образования лимбической системы. Однако эта активация как по своей нейрохимической природе, так и по нейрофизиологической характеристике значительно отличается от активации, вызываемой физиологическими воздействиями, другими стимуляторами и препаратом V-111.

Деструкция или отсутствие регулярных биоэлектрических колебаний, генетически связанных с лимбической системой и оказывающих регулирующее, упорядочивающее влияние на активность других образований, свидетельствует об особой форме возбуждения — о неупорядоченной, дискоординированной активации.

Такая активация, несомненно, говорит о патологическом изменении функций среднего мозга и лимбической системы.

Так как круг Пейпса — Науты и лимбическая система имеют непосредственную связь с формированием эмоций, мотивацией поведения и оказывает также некоторое регулирующее влияние на осуществление поведенческих актов (К. В. Судаков, 1972; Gellhorn, Loofbourrow, 1966), то можно себе представить, что описанные сдвиги в их функциях могут привести к эмоциональным и поведенческим нарушениям.

Необходимо подчеркнуть, что подобный тип активирующего воздействия обнаружен только у психотомиметических препаратов.

Нейрохимической основой активации стволовых и лимбических образований мозга, вызываемой различными психотомиметиками, является возбуждение норадренергических структур.

В норадренергических синапсах, вероятно, происходит активирование свободного функционирующего норадреналина, что приводит к избыточному выходу нейромедиатора в синаптическую щель при прохождении нервного импульса и в соответствии с этим — к чрезмерному возбуждению постсинаптических структур. В результате этого процесса происходит усиленный расход норадреналина и падение его концентрации в соответствующих отделах мозга. Подобные механизмы центрального действия идентичны для всех изученных психотомиметиков. Однако эти воздействия отсутствуют у препарата V-111.



С другой стороны, хотя все психотомиметики влияют на метаболизм серотонина в центральной нервной системе, это влияние неоднозначное, часто совпадает с воздействием других веществ, в частности препарата V-111.

При сопоставлении характера действия двух химических родственных препаратов — психотомиметика амфетамина и парабромметамфетамина (V-111), не вызывающего психотических состояний, оказалось, что они одинаково влияют на обмен серотонина мозга, но совершенно разлито воздействуют на функции норадреналина.

Эти факты позволяют придерживаться точки зрения, что ведущим в биохимических механизмах психотомиметического эффекта является специфическая активация катехоламиновых систем в определенных отделах мозга. Изменения же метаболизма серотонина, безусловно, откладывая свой отпечаток на характер действия психотомиметических препаратов, вероятно, не имеют прямой связи с развитием психотических состояний. Гистохимические исследования продемонстрировали, что психотомиметики довольно широко воздействуют на функции и метаболизм катехоламинов в стволовых и лимбических образованиях центральной нервной системы. При этом обнаруживаются отдельные клеточные образования, обладающие специфической высокой химической чувствительностью к психотомиметикам, которые расположены в ретикулярной формации среднего мозга, а может быть и других отделах мозга. Эти катехоламиновые структуры не только обладают значительно более низким порогом реактивности на действие психотомиметиков, но и функции КА-систем в них изменяются несколько иначе.

Эти структуры аналогичным образом реагируют на различные психотомиметики, причем даже на низкие их дозы, которые еще не вызывают общих отклонений в обмене норадреналина.

Нам не удалось обнаружить подобных изменений при действии каких-либо других препаратов, не обладающих психотомиметическими свойствами.

Наличие избирательно чувствительных структур заставляет нас предположить, что в основе патологического состояния, возникающего под влиянием психотомиметиков, лежит «пейсмейкерный» механизм (П. К. Анохин, 1968). Другими словами, психотомиметики или какие-то продукты их превращения в первую очередь воздействуют на специфически чувствительные к ним нервные структуры в



среднем мозге и, возможно, в других отделах центральной нервной системы.

Характерные изменения функций этих образований, очевидно, служат своего рода «пейсмейкерным», триггерным механизмом дальнейших сложных расстройств нейрохимических и нейрофизиологических функций центральной нервной системы. Наличие подобного механизма делает понятным возможность развития тяжелых психотических расстройств даже под влиянием чрезвычайно малых доз психотомиметика.

Вместе с тем становится ясным, почему микроинъекция ампазина в ретикулярную формацию среднего мозга купирует весь сложный комплекс поведенческих и биоэлектрических изменений, вызываемых ДЛК.

Таким образом, мы приходим к заключению, что в основе механизма психотомиметического эффекта, развивающегося под влиянием различных препаратов, лежат общие принципы.

В первую очередь психотомиметические препараты или продукты их метаболизма воздействуют на специфически чувствительные к ним, строго локализованные первные структуры, которые расположены главным образом в среднем мозге.

Изменение нейрохимических процессов в указанных структурах и, следовательно, изменение их функций служат своего рода пусковым механизмом развития более обширной патологии в центральной нервной системе. Ведущими в этой патологии являются характерные изменения метаболизма и функций в порадренергических структурах среднего мозга, гипоталамуса и в образованиях лимбической системы.

Специфические сдвиги в деятельности стволовых и лимбических образований и следующие за ними сдвиги функций коры полушарий, очевидно, и являются основой развития психопатологического состояния.

Описанные механизмы, вероятно, являются общими для различных психотомиметиков, но каждый из препаратов имеет еще индивидуальное воздействие на нейрохимические и нейрофизиологические процессы в центральной нервной системе, которое также накладывает свой отпечаток на общую картину влияния вещества и может иметь связь с развитием психотического эффекта.



## ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ СИСТЕМЫ БИОГЕННЫХ АМИНОВ МОЗГА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТРЕССОРНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Как известно, под влиянием психической травмы, эмоционального стресса могут возникнуть различные патологические состояния, в том числе и психические заболевания, так называемые реактивные психозы.

Возможность развития тяжелых психопатологических состояний в результате острого или длительного эмоционального перенапряжения, обострение имеющихся психических заболеваний под влиянием стресс-ситуации — все эти факты указывают на то, что стресс воздействует на те нейрофизиологические и нейрохимические системы мозга, которые имеют отношение к патогенезу психических болезней (Denber, 1970).

С учетом этого нам представлялось важным исследовать особенности функций систем биогенных аминов организма и особенно биогенных аминов мозга в условиях различных стресс-ситуаций.

Классические исследования гуморальных изменений при состоянии стресса представила школа Selye.

В серии работ Selye (1960, 1972) установлен общий биологический эндокринно-биохимический механизм напряжения. Однако концепция автора имеет и большой недостаток — отсутствие учета зависимости соматических процессов от нервно-психической деятельности. Мы не будем здесь останавливаться на критике теории Selye, разбору которой посвящены многие публикации в отечественной литературе. Отметим лишь, что, несмотря на указанные недостатки, работы Selye дают богатый фактический материал и демонстрируют значительную роль гипофизарно-надпочечниковой системы в формировании стресс-реакций и их патологических последствий.

В последние годы выполнено большое число исследований функций и метаболизма адреналовой системы на пе-



риферии организма в различных стрессовых ситуациях.

Несмотря на некоторое разногласие в полученных результатах, в целом складывается определенное представление о закономерностях изменения функций надпочечников и уровня катехоламинов в крови и других биологических жидкостях организма под влиянием стресс-ситуации.

Выделяются три основные последовательные фазы реакции симпато-адреналовой системы на стресс (Э. Ш. Матлина, 1972).

1. Активация мозгового слоя надпочечников и усиленный выброс адреналина в кровь. Уровень катехоламинов повышается не только в крови, но и в других жидкостях и тканях. Их содержание в надпочечниках не изменяется вследствие полной компенсации секреции катехоламинов их усиленным синтезом.

2. Увеличение уровня катехоламинов в крови и тканях на фоне постепенного снижения содержания адреналина в надпочечниках вследствие преобладания секреции над синтезом. Снижение синтеза катехоламинов, по-видимому, обусловлено недостаточностью субстрата.

3. Отсутствие нарастания или фаза снижения концентрации катехоламинов в крови и тканях и резкое падение содержания адреналина в надпочечниках, свидетельствующее об их истощении.

Эти фазы отражают наиболее общую закономерность реакции симпато-адреналовой системы на «чрезвычайный раздражитель». Литературные сведения об особенностях изменения обмена биогенных аминов мозга в условиях стресс-ситуаций чрезвычайно разноречивы. Частично эти разногласия обусловлены разнообразием применяемых методов исследования, многие из которых недостаточно специфичны. Но, очевидно, главной причиной разнородности полученных фактов является расширение понятия «стресс» и большое разнообразие методов создания стресс-ситуаций, многие из которых обуславливают специфичные для них биохимические изменения.

Так, в последнее время появилась тенденция рассматривать любую болезнь как стресс, использование химических препаратов — как «химический стресс» и т. д. Если и встать на точку зрения, что во всех этих условиях имеются элементы стресса, то изучение биохимических механизмов напряжения на основе других патологических состояний даст чрезвычайно разнородные и неспецифичные результаты.



Например, изменение концентрации катехоламинов в мозге изучалось в условиях травматического шока, общего облучения, комбинации эфирного наркоза и лапаротомии, т. е. при тех патологических состояниях, для патогенеза которых характерны собственные тяжелые биохимические сдвиги. Особенно эти замечания имеют отношение к фармакологическим нагрузкам, в частности, психотропными и наркотическими препаратами, механизму действия которых свойственны специфические влияния на метаболизм биогенных аминов мозга.

Конечно, при действии любого стрессора имеются какие-то специфические черты влияния на организм, но, очевидно, при изучении собственно механизма стресса необходимо избирать методики, которые позволяют свести эти специфические влияния до минимума.

Э. Ш. Матлина (1972), анализируя большое число исследований катехоламинов мозга при различных видах стресса, находит некоторые общие черты изменений их метаболизма. При этом одна из первых реакций на стресс — снижение содержания катехоламинов в центральной нервной системе, главным образом в гипоталамусе.

Изменение уровня норадреналина, по-видимому, связано с его выделением из адренергических окончаний и с использованием в качестве медиатора, о чем может свидетельствовать накопление в центральной нервной системе промежуточного продукта его обмена — норметанефрина.

В связи с общей задачей нашего исследования при изучении метаболизма биогенных аминов в мозге экспериментальных животных в условиях стресс-ситуации нас интересовали следующие вопросы.

1. Характер функциональных изменений системы биогенных аминов в различных отделах мозга.

2. Зависимость этих изменений от силы стрессора.

3. Длительность функциональных сдвигов в системе биогенных аминов мозга и характер их компенсации.

4. Особенности функциональных изменений системы биогенных аминов у молодых, неполовозрелых животных, так как из клиники известно, что у детей и подростков реактивные психозы возникают редко.

5. Характер изменений в системах биогенных аминов мозга под влиянием стрессора, действующего на фоне предварительного введения психотомиметика.

В судебно-психиатрической клинике привлекают особое внимание своеобразие и специфические черты реак-



тивных состояний, возникающих на фоне шизофренического процесса. Широко также известно, что эмоциональное перенапряжение может служить провоцирующим моментом начала или обострения шизофрении. В связи с этим мы и использовали в наших экспериментах также комбинацию введения ДЛК с действием стрессора.

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии «Вистар». Стресс-ситуации избирались с учетом получения наряду с другими признаками стресса также компонента эмоционального напряжения. Они создавались при помощи: а) помещения крыс в новую для них обстановку, где они иммобилизовались на 5 мин и им наносились кратковременные болевые раздражения; б) опускания крыс в ванну с водой  $+15^{\circ}$ , где они плавали в течение 3 или 6 мин.

Различные группы крыс были забиты через 30 и 60 мин, 18 и 24 ч после нахождения в стресс-ситуации.

Для сопоставления изменений содержания биогенных аминов под влиянием стресс-ситуации в различные возрастные периоды исследовалась также группа молодых неполовозрелых животных (возраст 1 мес).

Во всех случаях параллельно исследовались биогенные амины мозга интактных, контрольных крыс.

При помощи флуоресцентного метода Welsch и Welsch (1969) изучалось содержание норадреналина и серотонина в среднем мозге, гипоталамусе и коре мозга.

Из табл. 7 видно, что в проведенных опытах стресс-ситуация приводила к заметному снижению концентрации норадреналина и серотонина в различных отделах мозга. Можно думать, что снижение количества биогенных аминов связано с усилением деятельности адренергических и серотонинергических систем мозга, и в связи с этим с большим расходом нейромедиаторов. Различные стресс-ситуации по-разному изменяют количество биогенных аминов в мозге. Так, через 30 мин после кратковременного болевого раздражения, которое является, очевидно, более слабым стрессором, норадреналин и серотонин снижались главным образом в гипоталамусе и среднем мозге. В коре головного мозга уровень биогенных аминов не изменялся.

Через 30 мин после 3-минутного плавания животных в холодной воде содержание биогенных аминов снижалось более значительно, в том числе концентрация норадреналина значительно уменьшалась в коре головного мозга. Нахождение в воде в течение 6 мин приводило к еще большему снижению концентрации биогенных аминов мозга (см. табл. 7, рис. 14).

Через 30 мин после стрессового воздействия уровень норадреналина и серотонина уменьшался почти одинаково,



Таблица 7

СОДЕРЖАНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА (НА) И СЕРОТОНИНА (5-ОТ) В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МОЗГА КРЫС (В НГ/Г)  
 ЧЕРЕЗ РАЗЛИЧНЫЕ ПРОМЕЖУТКИ ВРЕМЕНИ ПОСЛЕ СТРЕСС-СИТУАЦИИ (ПЛАВАНИЕ В ВОДЕ ПРИ +15°)\*

Об- ласть мозга	Ами- ны	Контроль	Через 30 мин (3 мин плава- ния)	% к контролю	p**	Через 60 мин (3 мин плава- ния)	% к контролю	p**	Через 18 час (3 мин плава- ния)	% к контролю	p**	Через 30 мин (6 мин плава- ния)	% к контролю	p**
Кора	НА 5-ОТ	375±46 528±66	360±61 578±21	96 109	>0,05 >0,05	347±68 522±26	92 99	>0,05 >0,05	349±30 626±28	93 118	>0,05 >0,05	234±17 513±43	62 97	<0,01 >0,05
Сред- ний мозг	НА 5-ОТ	498±75 1148±26	465±31 1058±23	93 92	>0,05 >0,05	446±45 1170±9	89 101	>0,05 >0,05	400±38 1175±264	80 102	<0,01 >0,05	345±38 746±17	69 65	<0,01 <0,001
Гипо- тала- мус	НА 5-ОТ	1169±25 1123±7	1211±78 844±36	74 75	<0,01 <0,001	1178±63 710±38	73 63	<0,001 <0,001	1392±17 1159±210	85 103	<0,001 >0,05	1080±40 757±26	67 67	<0,001 <0,001

\* Данные сотрудника нашей лаборатории Г. Д. Забродина.

\*\* Достоверность разности по сравнению с контролем.

Однако  
аминно  
после  
нало  
только  
восста  
На  
только  
случая  
стресс  
значит  
мозга  
Есть  
ини би  
ствуюш  
денных  
чений:  
а) «  
гическ  
порции

Рис. 1  
(5-ОТ)

а

Стресс

50

60

70

80

90

100



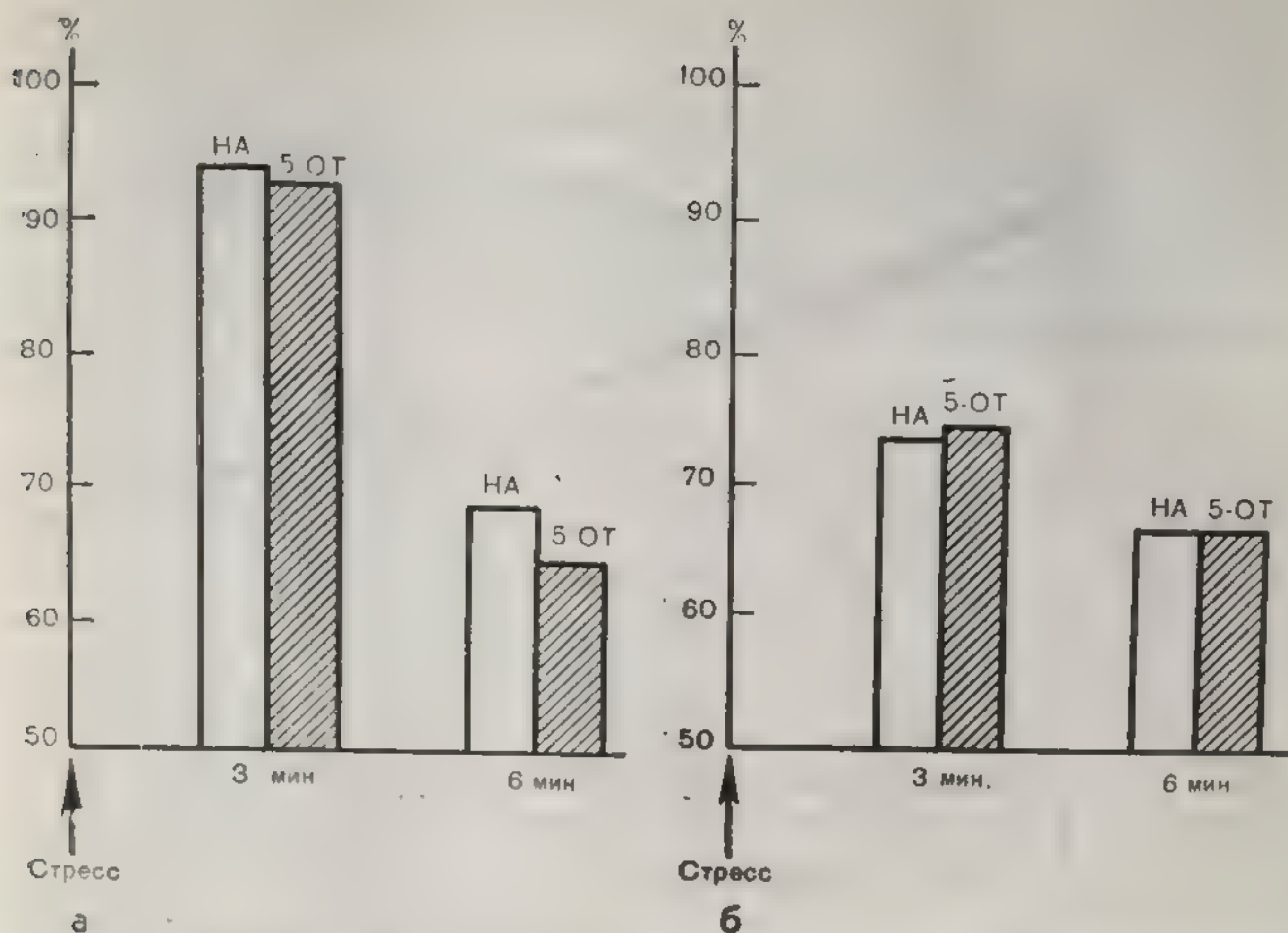


Рис. 14. Зависимость уровня норадреналина (НА) и серотонина (5-ОТ) в мозге крыс от интенсивности стресса (плавание в воде  $+15^{\circ}$  в течение 3 и 6 мин).  
а — средний мозг; б — гипоталамус.

однако дальнейшая динамика концентрации биогенных аминов значительно отличалась. Если уже через 60 мин после воздействия стрессора содержание серотонина начинало восстанавливаться и его уменьшение выявлялось только в гипоталамусе, то через 18 ч уровень серотонина восстанавливался полностью до исходного уровня.

Наоборот, уменьшение концентрации норадреналина не только не восстанавливалось за это время, но в некоторых случаях генерализовалось и углублялось. Через 18 ч после стрессового воздействия уровень норадреналина оставался значительно сниженным во всех исследованных областях мозга (см. табл. 7, рис. 15).

Если встать на точку зрения, что снижение концентрации биогенных аминов связано с возбуждением соответствующих нейрохимических структур мозга, то из проведенных экспериментов можно сделать следующие заключения:

а) сила и распространение возбуждения адренергических и серотонинергических структур мозга пропорциональны силе стресс-ситуации. В первую очередь



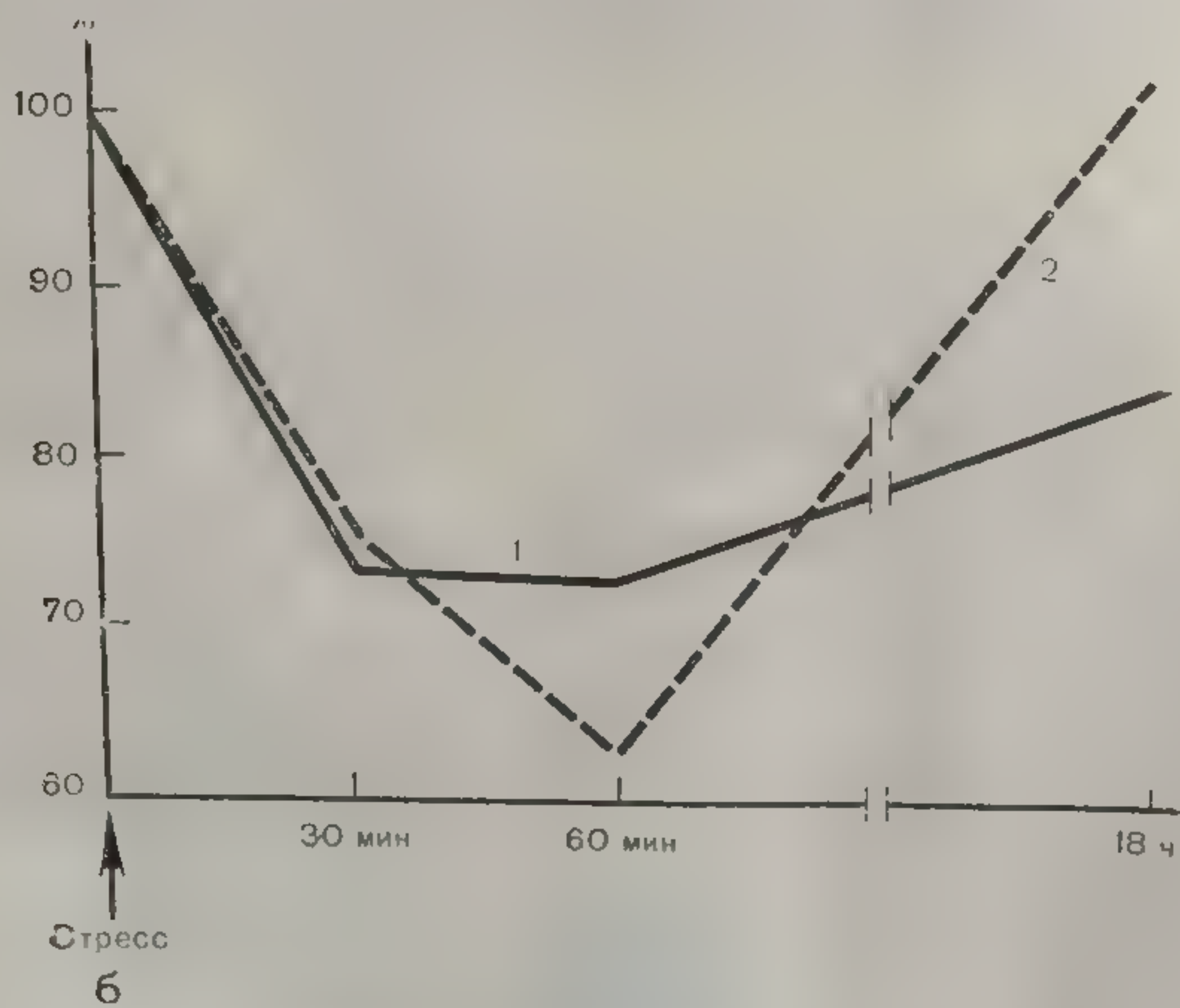
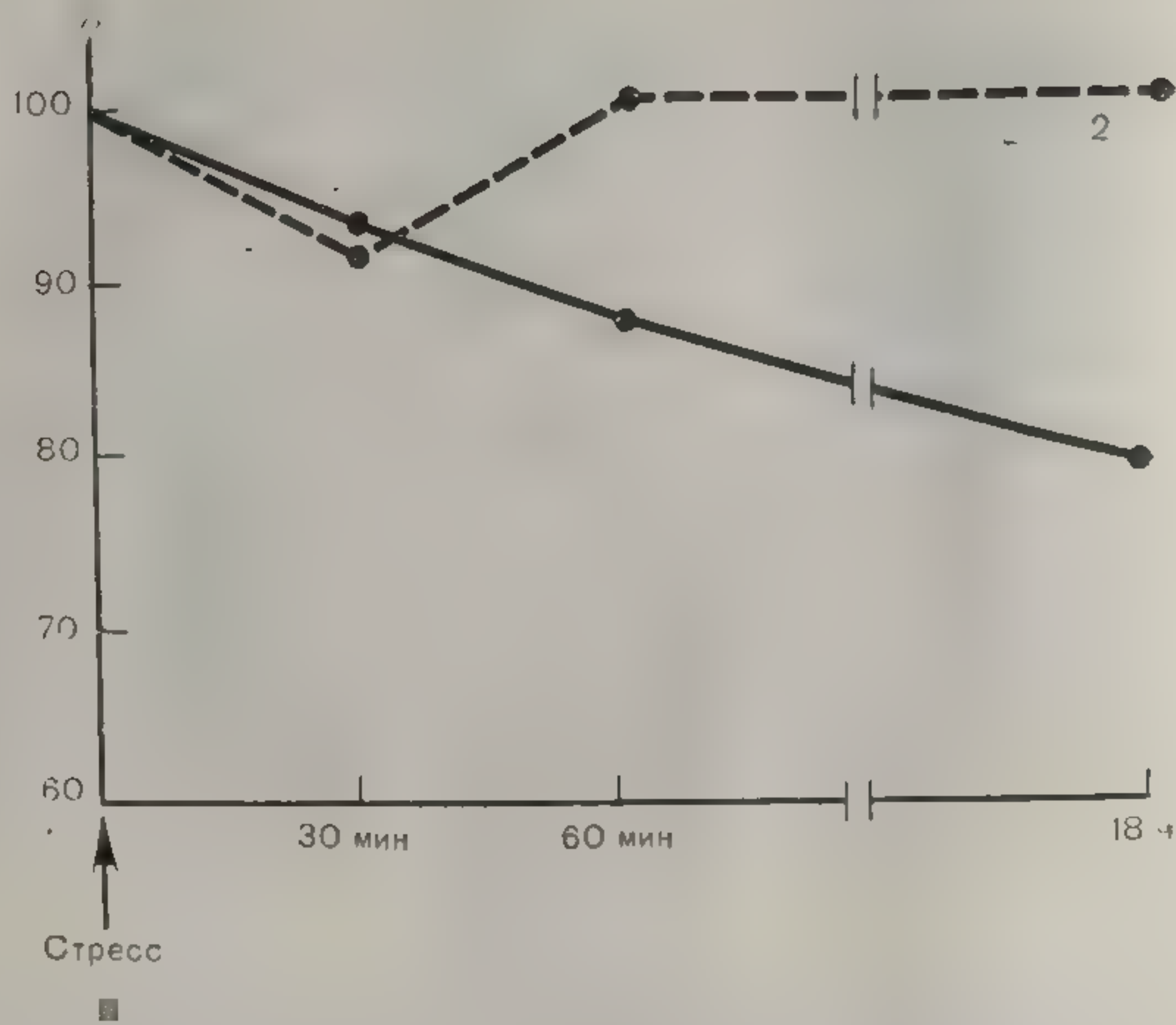


Рис. 15. Динамика концентрации норадреналина (1) и серотонина (2) в стволовых отделах мозга крыс после стресса.  
а — средний мозг; б — гипоталамус.



возбуждаются нейрохимические элементы гипоталамуса и среднего мозга;

б) изменение функционального состояния норадренергических структур мозга, вызванное стресс-ситуацией, носит более длительный характер, чем изменение функций серотонинергических элементов, и даже может иметь тенденцию к усилению и генерализации после окончания действия стрессора.

При исследовании группы молодых неполовозрелых крыс обращает внимание тот факт, что у них концентрация в мозге биогенных аминов в целом значительно ниже, чем у взрослых крыс. При воздействии используемой экспериментальной стресс-ситуации количество серотонина в гипоталамусе и среднем мозге у них также снижается. В отличие от взрослых крыс, у неполовозрелых под влиянием стресс-ситуации уровень норадреналина в мозге снижается меньше. Более того, у молодых животных уровень норадреналина восстанавливается так же быстро, как и содержание серотонина.

Отсутствие значительных и длительных сдвигов концентрации норадреналина в мозге под влиянием чрезвычайной ситуации у молодых крыс заставляет предполагать, что у молодых неполовозрелых животных центральные адренергические структуры обладают более высокой функциональной пластичностью и большими компенсаторными способностями, чем у взрослых животных. Другими словами, синтез и метаболизм норадреналина имеют большие резервные возможности, и при значительном расходе нейромедиатора количество его быстро восстанавливается.

Таким образом, изменения функций норадренергической системы мозга, вызванные стресс-ситуацией, носят более стойкий и длительный характер, чем сдвиги метаболизма серотонина. Это позволяет думать, что патологические состояния, возникающие вследствие стресса, в частности, при реактивных психопатологических состояниях, могут иметь прямую связь с дисфункцией катехоламинных систем мозга. Эту точку зрения особенно подтверждают исследования на молодых животных, у которых стресс не вызывает столь значительных и длительных изменений функций катехоламинных структур центральной нервной системы.

Вероятно, именно большей подвижностью и резервными возможностями адреналовой системы и центральной нервной системы в молодом возрасте и объясняется тот



факт, что у детей и подростков психическая травма в большинстве случаев вызывает невротические реакции и не способствует развитию реактивных психозов.

В условиях стресс-ситуации обычно меньшие дозы психотомиметиков вызывают развитие психопатологических расстройств, которые в этих случаях бывают особенно отчетливо выражены.

В наших экспериментах предварительное введение диэтиламида лизергинной кислоты (2 мг/кг) вызывало у молодых животных невыносимость к стресс-ситуации с грубыми нарушениями поведенческих реакций и резко выраженными вегетативными дисфункциями. Соответственно этому снижение концентрации норадреналина в различных отделах мозга было выражено больше, чем при воздействии только стрессора, и уровень его длительно не восстанавливался. В то же время при комбинации стресс-ситуации с введением ДЛК уровень серотонина почти не изменялся, а в среднем мозге даже несколько повышался.

Эти факты еще раз указывают на вероятность того, что психопатологические реакции в условиях эмоционального стресса могут иметь прямую связь со значительными и длительными изменениями функций катехоламинных систем мозга.

ляло  
ческ  
ролн  
вани  
Е  
миче  
фре  
изме  
чени  
С  
особе  
мозга  
ских  
форм  
У  
на к  
перв  
го пр  
клин  
В  
двух  
В  
зофре  
течен  
а)  
проц  
б)  
лично  
в)  
мов н  
дефек



## ОБЩИЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

Основной целью исследования психически больных являлось изучение функционального состояния нейрохимических механизмов мозга и выяснение по возможности роли нарушения этих механизмов в патогенезе заболевания.

В первую очередь нас интересовали сдвиги в нейрохимических системах мозга, характерные в целом для шизофренического процесса и реактивных состояний, а также изменения в нейрохимических процессах, связанные с течением и прогрессированием этих заболеваний.

С другой стороны, представлялось важным исследовать особенности нарушений нейрохимических механизмов мозга, свойственных определенным синдромам психических заболеваний и, возможно, принимающих участие в их формировании.

Учитывая сказанное, в основу подразделения больных на клинические группы мы положили два критерия. Во-первых, характеристику типа и этапа течения болезненного процесса и, во-вторых, форму заболевания и ведущего клинического синдрома вовремя обследования.

В соответствии с этим исследование больных велось в двух направлениях.

В первом разделе работы исследовались больные шизофренией в трех группах, отражающих различные этапы течения заболевания:

а) в состоянии острого, активного шизофренического процесса;

б) с длительным течением болезни и выраженным личностным дефектом без признаков активного процесса;

в) с наличием процессуальных психотических симптомов на фоне медленно развивающегося шизофренического дефекта.



Больные с реактивными состояниями, с точки зрения течения заболевания, рассматривались в двух группах: с острым (подострым) и с затяжным типом течения реактивного состояния. Затяжные реактивные состояния могли быть результатом трансформации острого и подострого психоза, но в ряде случаев в эту группу были также включены больные с медленным развитием заболевания, которое с самого начала приобретало затяжной характер.

Если первый принцип группировки больных может помочь вскрыть какие-то общие черты функциональных изменений центральной нервной системы при шизофреническом процессе и реактивных состояниях, то, очевидно, существуют какие-то изменения, обуславливающие конкретно развитие той или иной формы заболевания и свойственные только ей. Вполне вероятно, что эти изменения могут быть сходными при аналогичных синдромах различной этиологии.

Для выявления патологии функций центральной нервной системы, свойственной конкретным клиническим синдромам, во втором разделе исследований проводилось сравнительное изучение больных шизофренией и реактивными психозами с однотипными формами болезни.

Для решения поставленных задач исследования использовался следующий комплекс методических приемов.

1. Полиграфическая регистрация:

- а) биоэлектрических колебаний мозга (ЭЭГ);
- б) некоторых вегетативных функций: дыхания, частоты сердечных сокращений, тонуса сосудов пальца и области виска;
- в) кожно-гальванического рефлекса (КГР);
- г) движений глазного яблока — электроокулограмма (ЭОГ) и
- д) электромиограммы различных групп мышц (ЭМГ).

Указанный комплекс полиграфической регистрации различных показателей дает возможность судить о функциональном состоянии центральной нервной системы в целом, а также некоторых ее отделов, деятельность которых имеет непосредственную связь с регуляцией регистрировавшихся функций.

2. Изучение особенностей ориентировочного рефлекса, возникающего в ответ на различные раздражители.

Ориентировочный рефлекс, как известно, является проявлением целостной, сложной, интегративной деятельности мозга. Центральные механизмы ориентировочного рефлек-



са, связь отдельных его компонентов с определенными структурами центральной нервной системы изучены в настоящее время довольно подробно (П. К. Анохин, 1958; Е. Н. Соколов, 1959, и др.). Поэтому характер нарушений этой целостной деятельности может дать фактический материал для суждения о функциональных сдвигах в центральной нервной системе.

Ориентировочные реакции психически больных изучались на: 1) сенсорные раздражители (прерывистый свет различной частоты и звук средней громкости продолжительностью 5с); 2) раздражение роговицы глаза струей воздуха (так называемая мигательная методика); 3) словесные раздражители различного смыслового значения.

По литературным сведениям (О. С. Випоградова, 1961), интеграция ориентировочной реакции на сенсорные раздражители как ее восходящих, так и нисходящих компонентов осуществляется в основном на уровне ретикулярной формации ствола мозга. Раздражение роговицы глаза струей воздуха является более сильным воздействием по сравнению с применением звука и света и, по мнению некоторых исследователей, вызывает реакцию с оборонительным компонентом. Ориентировочные реакции на слова, особенно имеющие определенное значение для испытуемого, формируются при участии высших отделов центральной нервной системы, коры и лимбической структуры. Эффекторные механизмы ориентировочного рефлекса в данных случаях также локализируются в стволовых отделах мозга. Несомненно, каждый словесный раздражитель воздействует прежде всего своей смысловой стороной; восприятие которой немыслимо без предварительного коркового анализа и синтеза. Таким образом, изучение особенностей ориентировочного рефлекса на словесные раздражители может в какой-то степени дать материал для суждения о функциональном состоянии коры головного мозга, лимбических образований и состояний кортикальной импульсации. Ориентировочные реакции изучались на следующие категории слов: а) «индифферентные» слова — не имеющие прямой связи с психотравмирующей, конфликтной ситуацией или болезненными переживаниями испытуемого; б) «ситуационные» слова — связанные с психотравмирующей ситуацией. «Ситуационные» слова использовались на фоне полного или значительного угашения реакции на «индифферентные» слова.



Эффекторные механизмы ориентировочного рефлекс получают импульсацию не только от новой коры, но и структур палеокортекса. Этот механизм в первую очередь имеет место при использовании аффектогенных раздражителей. Поэтому изучение особенностей ориентировочных реакций на «ситуационные» слова у психически больных может дать факты для суждения о функциональном состоянии структур палеокортекса.

Наряду с «индифферентными» и «ситуационными» словами при наличии параноидного синдрома использовались «бредовые» слова — имеющие непосредственное отношение к бредовой системе больного.

«Бредовые» слова также применялись на фоне угашения ориентировочных реакций на «индифферентные» слова. Согласно современным представлениям, при параноидном синдроме имеется «бредовая патодинамическая структура» — система связей и образований в центральной нервной системе, находящихся в патологическом состоянии и представляющих собой патофизиологическую основу бреда. Многочисленные исследования и наблюдения дают основание думать, что в патофизиологическую структуру бреда могут быть включены нервные элементы и связи различных этажей нервной системы и она как бы имеет «вертикальное» расположение, захватывая некоторые структуры коры, палеокортекса и ствола мозга. В ряде работ показано, что применение словесных раздражителей, адресованных к бредовой системе, приводит к «оживлению» патодинамической структуры, к активации патологических процессов внутри нее (Э. А. Костандов, 1964; Т. П. Исакова, 1965, и др.).

Таким образом, использование «бредовых» слов и изучение характера реакций на них являются адекватным методом исследования функционального состояния различных отделов центральной нервной системы при параноидных формах заболевания и их участия в формировании «патодинамической структуры» бреда.

3. Использование психофармакологических препаратов с известным механизмом центрального действия.

Одним из обязательных критериев отбора больных для этих исследований было отсутствие терапевтического вмешательства не меньше чем за 6 мес до обследования и в период исследования. Желательным также являлось отсутствие прямых указаний на массивное лечение психотропными препаратами или курсовое инсулиношоковое,



электрошоковое лечение больных до поступления в клинику института.

Нами использовались препараты, воздействующие на функции наиболее хорошо изученных нейрохимических систем мозга — адренергической, холинергической и серотонинергической. При этом мы старались подобрать препараты так, чтобы среди них были вещества, воздействующие на различные стороны нейрохимических процессов: синтез, отложение, высвобождение и разрушение основных нейромедиаторов. С этой целью использовались: 1) фенамин (амфетамин), пиридрол (мератран), фенатин, оказывающие стимулирующее влияние на центральные адренергические структуры.

В основе адреномиметического действия этой группы препаратов лежит высвобождение из нейронов эндогенного норадреналина в активной форме, а также подавление обратной аккумуляции высвобожденных катехоламинов, что ведет к возрастанию концентрации адренергического медиатора в области соответствующих рецепторов (Axelrod, 1959, 1964, 1966).

Некоторыми авторами не исключается возможность прямого возбуждающего действия этих препаратов на центральные адренорецепторы (М. Я. Михельсон, Е. А. Щелкунов, 1963; Brodie, Spector, Shore, 1966);

2) адреналин — оказывающий непосредственное возбуждающее действие на альфа- и бета-адренорецепторы;

3) парнат (трансамин, транилципромин) — подавляющий функции МАО, что ведет к возрастанию содержания биогенных аминов в соответствующих нервных элементах. Отличительной особенностью парната является преимущественное его центральное действие;

4) аминазин — оказывающий выраженное подавляющее влияние на функции адренергических структур ретикулярной формации ствола мозга.

Исследования последних лет показали, что центральное адреноблокирующее действие аминазина, с одной стороны, обусловлено уплотнением мембраны клеток и внутриклеточных гранул, в которых отложены катехоламины, что делает невозможным их высвобождение при прохождении нервного импульса, вследствие чего снижаются функциональные возможности адренергических структур (Pletscher, Da Prado, 1966).

С другой стороны, есть данные, что аминазин блокирует действие свободных катехоламинов на постсинапти-



ческую мембрану и снижает чувствительность центральных адренергических синапсов к воздействию норадренина (Brodie, Costa, 1962). Предполагается, что оба компонента имеют место в механизме центрального действия аминазина. Имеются также отдельные сведения о воздействии аминазина на серотонинергические элементы, но этот факт, если и имеет место, то является вторичным в механизме действия данного препарата;

5) резерпин — вызывающий высвобождение норадренина и серотонина из связанного состояния во внутриклеточных гранулах. Высвобожденные биогенные амины подвергаются действию МАО и разрушаются. Наряду с этим резерпин блокирует захват гранулами свободных катехоламинов и серотонина, которые вследствие этого метаболизируются ферментами (Dahlström, Fuxe, 1964; Glowinsky, Axelrod, 1966).

Таким образом, в результате введения резерпина значительная часть биогенных аминов подвергается распаду в первую очередь под действием МАО, что ведет к резкому снижению их уровня в организме и особенно в центральной нервной системе;

6) карбохоллин — вещество, оказывающее непосредственное активирующее влияние на холинергические первичные механизмы. По фармакологическим свойствам карбохоллин подобен ацетилхолину, но обладает более длительным действием, так как более устойчив в отношении холинэстеразы (Р. Ю. Ильюченко, 1965);

7) атропин — препарат, подавляющий функции холинергических структур путем блокады чувствительности к ацетилхолину М-холинергических рецепторов;

8) амизил — один из наиболее активных центральных холинолитиков. Согласно данным П. П. Денисенко (1965) и Р. Ю. Ильюченка (1965), амизил, являясь М-холинолитиком, блокирует преимущественно холинергические элементы ретикулярной формации ствола мозга и меньшее действие оказывает на соответствующие структуры коры головного мозга.

Одновременная регистрация ЭЭГ, КГР, вегетативных и двигательных функций проводилась на 16-канальном чернильнопишущем электроэнцефалографе фирмы «Кайзер» и на 15-канальном чернильнопишущем электроэнцефалографе фирмы «Саней».

Использовались следующие способы регистрации показателей:



1) электрическая активность головного мозга отводилась монополярно симметрично с обеих сторон: с лобной, теменной и затылочной областей. Индифферентные электроды располагались на мочках правого и левого уха;

2) при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) использовалось II отведение;

3) регистрация дыхания (пневмограмма) производилась при помощи записи колебаний электрического сопротивления, возникающих в датчике с угольным порошком при дыхательных движениях грудной клетки;

4) кожно-гальванические реакции (КГР) регистрировались по Тарханову;

5) при записи плетизмограммы руки регистрировалось кровенаполнение, тонус кровеносных сосудов указательного пальца. Регистрация осуществлялась при помощи датчика с фотосопротивлением ФСК-0, на который падали лучи при сквозном просвечивании первой фаланги пальца;

6) при записи плетизмограммы головы регистрировалось кровенаполнение участка кожи в области виска. Использовался датчик с фотосопротивлением ФСК-1, на который попадал отраженный от кожи свет;

7) при регистрации электроокулограммы (ЭОГ) отводящий электрод располагался у наружного верхнего края правой глазницы, а индифферентный — на мочке правого уха;

8) при регистрации электромиограммы (ЭМГ) различных групп мышц: сгибателей и разгибателей предплечья, бицепса, мышц шеи, оральной мускулатуры, жевательных мышц и др. использовали в основном биполярный способ отведения с расположением обоих электродов на одной мышце с расстоянием 3—6 см. При записи миограмм мышц лица применяли монополярный способ отведения с индифферентным электродом на мочке уха.

Постоянные времена усилителей переменного тока, при помощи которых регистрировались дыхание, КГР и плетизмограмма, были значительно увеличены и доведены до 4—6 с.

В некоторых исследованиях для анализа электрических колебаний мозга применялись анализаторы частот фирм «Кайзер» и «Саней».

В процессе исследования испытуемый находился в экранизированной кабине, в удобной полулежачей позе.

Использовались следующие дозы фармакологических препаратов и интервалы между исследованиями: фена-



мин — 10 мг per os или 1 мл 1% раствора подкожно (запись проводилась через 40—70 мин); фенатин — 1 мл 5% раствора подкожно (исследование начиналось через 40—70 мин); придрол — 0,01 г per os (исследования начинались через 60—70 мин); адреналин — 1 мл 0,1% раствора подкожно (запись начинали проводить сразу после инъекции, а затем повторили через 10, 20 и 30 мин); аминазин — 2 мл 2,5% раствора (50 мг) внутримышечно (исследование проводилось через 1—1 ч 20 мин), в некоторых случаях после однократного введения аминазина инъекции продолжались в течение 2—3 сут по 100—200 мг/сут (эксперимент проводился через 1—1 ч 20 мин после последней инъекции); резерпин — 0,25 мг per os или 0,5 мг внутримышечно (эксперимент проводился через 2—2 ч 30 мин после приема препарата), у ряда больных после однократного приема резерпина per os его применение продолжалось в течение 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—3 суток (запись повторялась через 2—2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч после приема последней дозы 0,25 мг); парнат — 10 или 20 мг per os (исследование проводилось через 5—6 ч после приема препарата), после первой дозы продолжался прием парната по 20—40 мг/сут в течение 2—3 дней (запись проводилась через 5—6 ч после последнего приема парната); карбохолин — 1,6 мл 0,25% раствора внутримышечно (исследование начиналось через 30—50 мин после инъекции); атропин — 1 мл 1% раствора подкожно (запись начиналась через 30—50 мин после инъекции); амизил — 1,5 мл 0,4% раствора внутримышечно (исследование проводилось через 30—50 мин).

С целью изучения функционального состояния систем биогенных аминов организма у психически больных проводилась также серия биохимических исследований<sup>1</sup>. При помощи флуоресцентного метода Euler и Lischajko в модификации В. В. Меньшикова изучалась экскреция катехоламинов — адреналина, порадреналина, ДОФА и дофамина. В крови определялась концентрация серотонина методом Snider и Axelrod (1965). В процессе исследований проводилось наблюдение за динамикой содержания упомянутых биогенных аминов в крови и моче больных при воздействии психофармакологических препаратов.

<sup>1</sup> Биохимические исследования выполнялись канд. мед. наук Г. Д. Забродиним.

НН  
ФУ  
НН  
У

Вв

центра  
мозга  
непоср  
кологич  
напра  
рохим  
что да  
нейрох

Изу

хическ  
ваться  
рально  
циопал  
исследо  
обнару  
рофизи  
ний мо  
гов в ф  
развити

В по

методов  
состоян  
ние эле

Мет

психиат  
А. М. З  
орчик (с  
крайню  
дельных



## НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Ввиду анатомических и физиологических особенностей центральной нервной системы нейрохимические процессы мозга обладают большой автономностью, что затрудняет непосредственное их изучение. Современная психофармакология располагает рядом методов, позволяющих целенаправленно воздействовать на те или иные стороны нейрохимических процессов центральной нервной системы, что дает возможность судить об особенностях состояния нейрохимических механизмов мозга (В. В. Закусов, 1967).

Изучение нейрохимических механизмов мозга при психических заболеваниях в первую очередь должно основываться на результатах исследований деятельности центральной нервной системы, различных ее отделов и функциональных систем. И лишь дальнейшим этапом исследования является вскрытие нейрохимической основы обнаруженной патологии. Очевидно, только сочетание нейрофизиологических и нейрохимических методов исследований может дать целостное представление о характере сдвигов в функциях центральной нервной системы, ведущих к развитию психопатологических состояний.

В последнее десятилетие видное место среди различных методов объективного исследования функционального состояния центральной нервной системы занимает изучение электрической активности мозга.

Метод электроэнцефалографии широко используют в психиатрической клинике В. С. Чудновский (1960), А. М. Зимкина (1964), Л. А. Новикова (1964), В. Э. Майорчик (1964) и др. Уже первые исследования показали крайнюю разнородность характера биотоков мозга при отдельных психических заболеваниях.



Campbell (1941) на основании исследования 500 случаев шизофрении не мог установить каких-либо характерных черт ЭЭГ, которые позволили бы дифференцировать заболевание от других психических болезней. С большой натяжкой он смог выделить среди своего материала 15 типов патологических изменений электрической активности мозга.

Davis (1940), также изучавший большую группу больных шизофренией, выделил у них три основных типа биоэлектрических колебаний мозга, причем первый из них соответствовал норме.

С другой стороны, Knott с соавторами (1944) обнаружил патологические сдвиги в ЭЭГ у 80% психически больных, а Kennard с соавторами (1955) — у 60% больных шизофренией.

Н. Н. Дзидзишвили (1948) подчеркивает, что для больных шизофренией характерным является нарушение координации между биотоками симметричных участков обоих полушарий, а также нарушение нормальных функциональных отношений между различными отделами одного и того же полушария.

А. Д. Зурабашвили (1949) также считает, что феномен межгемисферной и интракортикальной дискоординации принимает характер общекорковой универсальной атаксии и является одной из церебральных основ синдромов расщепления у больных шизофренией.

Нарушения соотношений биоэлектрических колебаний различных отделов мозга при шизофрении описаны также в исследованиях К. К. Монахова (1963, 1972).

Однако Ф. В. Бассин и А. А. Федорова (1950), изучавшие электрическую активность мозга при шизофрении, отмечают, что дискоординация колебаний не является специфичной для шизофрении, так как находят ее и при других заболеваниях мозга.

А. И. Ройтбак и Н. А. Саванели (1953) обнаружили при шизофрении ряд отклонений ЭЭГ: увеличение амплитуды и регулярности альфа-ритма, снижение реактивности, «дискоординацию» электрической активности и др. Ставя изменение биотоков мозга в связь с действием токсического фактора на центральную нервную систему, авторы подчеркивают неспецифичность этих изменений и возможность их возникновения при других формах интоксикаций.

Большую группу больных шизофренией (1880 человек) исследовал Argintaru (1964). Патологические формы ЭЭГ



он обнаружил у 71% больных. В большинстве случаев изменения выражались в виде нарушения регулярности основного ритма и преобладания быстрых или медленных электрических колебаний. Грубые нарушения картины ЭЭГ встречались лишь у 10% больных.

В целом исследования также не обнаружили на ЭЭГ наличия специфических признаков, характерных для шизофрении, но автор подчеркивает роль анализа ЭЭГ в диагностике, прогнозе и оценке тяжести заболевания.

В литературе имеются сообщения о наличии в ЭЭГ больных шизофренией «ритмов сна», повышении индекса альфа-ритма и, наоборот, о значительном увеличении количества и амплитуды быстрых волн и появлении пароксизмальных разрядов (К. К. Монахов, 1963; Brezinova, Novotna, 1965; Salamon, Post, 1965; Lester Edwards, 1966; Caldwell, Domino, 1967).

Таким образом, патологические изменения биотоков мозга при шизофрении очень разнообразны и не являются специфичными для данного заболевания.

Отсутствие характерных сдвигов ЭЭГ при психических заболеваниях заставило исследователей искать причины столь большой вариабельности.

Все приведенные выше факты были получены на сборных группах больных шизофренией, куда входили лица с совершенно различными синдромами и формами процесса. Более того, часть исследований проводилась на фоне активной терапии нейролептиками и другими препаратами.

В дальнейшем многие электрофизиологи начали дифференцированное изучение биотоков мозга при шизофрении — при различных формах и этапах течения процесса. При таком подходе к вопросу удалось выявить ряд характерных изменений, свойственных той или иной стадии или форме заболевания.

Однако ряд противоречий имеется и в оценке типичных сдвигов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при отдельных формах шизофрении.

Так, при изучении электрических колебаний мозга у больных с кататоническим ступором Г. М. Нейштадт (1950) нашла общее снижение амплитуды электрической активности мозга, слабость и неравномерность альфа-ритма, наличие медленных волн с тупыми вершинами и почти полное отсутствие реакции на световые и звуковые раздражители.



С. А. Чугунов (1950) также отмечает, что при кататоническом ступоре на ЭЭГ наблюдаются медленные волны, неравномерность и частые выпадения альфа-ритма, отсутствие реакции на раздражители. Jus (1957) у больных рецепторным ступором обнаружил единичные и медленные волны и серии медленных волн, в то время как при аффекторном ступоре ЭЭГ оставалась в пределах нормы. Однако В. Я. Деглин (1955), детально изучавший биотоки мозга при кататоническом ступоре, указывает, что дизритмичный альфа-ритм при этих состояниях, как правило, сплошь покрыт частыми колебаниями низкой амплитуды. Автор редко встречал медленные волны, о которых пишут другие исследователи, но он обнаруживал пикообразные колебания. В дальнейшем В. Я. Деглин (1968) выделил три варианта кататонического ступора, каждому из которых свойственны те или иные черты изменения биотоков мозга.

Н. К. Витте, И. А. Мизрухин и Е. П. Топчиева (1959) также отмечают, что при кататонической форме шизофрении в состоянии бодрствования на ЭЭГ преобладает частый ритм низкой амплитуды, иногда с отдельными пикообразными колебаниями. Наличие частых колебаний и пароксизмальных разрядов при кататоническом ступоре отмечают также Williams (1949) и Hill (1957). Э. С. Толмасская (1958) указывает на наличие в электрической активности мозга больных с кататонией явлений диффузной десинхронизации с доминированием частых ритмов.

Т. П. Борисова (1957) отметила у больных кататонопараноидной шизофренией нарушение схемы организации электрических процессов при общем увеличении бета-колебаний и подъеме общего уровня пространственной синхронизации альфа-ритма.

С другой стороны, В. М. Каменская (1961) выделяет значительное различие электрической активности мозга у больных кататонической формой шизофрении в остром психотическом состоянии, в период затихания процесса и в ремиссии.

Изучение электрической активности мозга при галлюцинозопараноидной форме шизофрении дало не менее разноречивые результаты.

Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что при данной форме шизофренического процесса на суммарной ЭЭГ обнаруживается наименьшее количество сдвигов и биотоки мозга часто почти не отличаются от



нормы. Как правило, у больных этой группы хорошо выражены альфа-ритм и его распределение остается в пределах нормальных колебаний (И. М. Фейгенберг, 1960; Т. П. Исакова, 1965, и др.).

В. Г. Пускина (1967) находит при параноидной форме шизофрении относительное увеличение альфа-ритма и уменьшение бета-колебаний. С течением процесса количество медленных низкоамплитудных волн возрастает. Автор отмечает также более высокую, чем в норме, корреляцию альфа-ритма затылочной области с колебаниями других областей, особенно лобных.

Vamauchi (1967) обнаружил взаимосвязь между наличием галлюцинаций и возникновением тета-волн в левой центростремительной области в ответ на ритмическую световую стимуляцию.

При простой форме шизофрении отдельные исследователи также находят различные патологические изменения электрической активности мозга. Как правило, здесь идет речь о преобладании синхронизированного альфа-ритма и медленных волн, снижении реактивности биотоков мозга на раздражители (И. М. Фейгенберг, 1964, 1966).

Таким образом, многочисленные исследования спонтанных биоэлектрических колебаний мозга при шизофрении вообще и при отдельных ее формах фактически дали очень мало для изучения патогенеза заболевания.

Попытки найти изменения ЭЭГ, патогномоничные для того или иного психопатологического синдрома, не увенчались успехом. Многочисленные находки различных сдвигов в ЭЭГ, подчас прямо противоположного характера, привели к разнообразной трактовке результатов и разнообразным выводам относительно патофизиологических механизмов и патогенеза шизофренического процесса.

Несколько более продуктивным оказалось изучение биотоков мозга при шизофрении при условии группировки больных по стадиям течения процесса. Однако и в этом случае различными авторами получены противоречивые результаты.

Большинство исследователей все же высказываются в пользу того, что если в острой стадии шизофренического процесса наблюдаются самые разнообразные патологические изменения ЭЭГ — тахиритмы, медленные волны, пароксизмальные разряды, дизритмии, дискоординация колебаний и т. д., то по мере течения заболевания и развития состояния дефекта наблюдается большая однообразность



картины биотоков мозга, характеризующаяся хорошо выраженным альфа-ритмом или наличием медленных волн, распространением их на лобные отделы и значительным снижением реактивности на раздражители (Э. А. Костандов, 1963, 1964; И. М. Фейгенберг, 1964; О. В. Яшвилл, 1967; Kennard Levy, 1952; Sugerman e. a., 1964; Predescu e. a., 1965).

В последние десятилетия в связи с открытием физиологической роли ретикулярной формации ствола мозга и с широким изучением ее функций интерес к изучению характера биотоков мозга при психических заболеваниях снова возрос.

Как известно, ретикулярная формация оказывает на кору головного мозга активирующее, тонизирующее и облегчающее влияние. Однако это влияние не является однородным, «неспецифическим», так как на уровне сетевидного образования происходит дифференцировка различного вида раздражителей по их биологической значимости, в соответствии с которой активируются те или иные функциональные системы мозга.

По мнению П. К. Анохина (1968), есть все основания считать, что отличные по качеству биологические состояния (оборонительные, пищевые, половые и т. д.) связаны с возбуждением в сетевидном образовании различных и специфических для них комплексов нервных элементов. А эти элементы в свою очередь оказывают специфическое активирующее действие на кору больших полушарий, мобилируя в ней адекватные для данной реакции интракортикальные связи.

Последующие исследования показали, что на уровне ствола мозга имеется ряд систем, оказывающих различные влияния на электрическую активность коры головного мозга. Эти системы находятся между собой в реципрокных взаимоотношениях.

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что характер ЭЭГ и ее реактивность, патологические сдвиги, особенно генерализованные, зависят главным образом от деятельности указанных систем и в первую очередь ретикулярных образований ствола мозга.

Таким образом, изучение биотоков мозга может дать существенные факты для суждения о функциональном состоянии некоторых важнейших структур ствола мозга.

В связи с этим интерес к изучению ЭЭГ больных психозами как показателя функционального состояния опреде-



ленных отделов центральной нервной системы вновь возрос. Однако на новом уровне исследований наибольшее внимание привлекает не только характер спонтанной электрической активности мозга, но также тип ее изменений и реакций под влиянием различных воздействий.

Многие авторы стали отмечать, что ЭЭГ коррелируется не столько с нозологической принадлежностью заболевания, сколько с функциональными сдвигами в деятельности центральной нервной системы, совпадающими с поведенческими изменениями и колебаниями эмоционального состояния (Sherdwood, 1957).

Действительно, дальнейшие достижения нейрофизиологии, изучение природы биоэлектрических колебаний мозга и их изменений показали, что за исключением некоторых случаев не может быть изменений ЭЭГ, свойственных только тому или иному заболеванию, так как суммарная картина биоэлектрических колебаний мозга отражает лишь общее функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы, процессы возбуждения и торможения при их достаточно широком распространении, т. е. те процессы и изменения, которые могут встречаться при различных формах патологии (В. С. Русинов, 1954, 1958; П. К. Анохин, 1958, 1959, 1964; В. Э. Майорчик, 1960, 1964; Л. А. Новикова, 1964; Jasper, 1949; Moruzzi, 1954; Magoun, 1961, и др.).

С другой стороны, выяснилось, что, если изучение только спонтанной ЭЭГ не дает достаточного количества информации, то использование различных методов изучения высшей нервной деятельности — условнорефлекторной методики, функциональных проб, психофармакологических воздействий и др. в сочетании с регистрацией биотоков мозга дает богатый материал для исследования патогенеза психических заболеваний. Одним из наиболее плодотворных оказалось исследование ориентировочных реакций у больных шизофренией, в том числе и биоэлектрических форм их проявления.

Ориентировочная реакция впервые стала предметом физиологического исследования в начале этого столетия в лаборатории И. П. Павлова (1927), где было отмечено особое действие и роль в осуществлении условных рефлексов «неожиданных» раздражителей. Эти раздражители вызывали комплексную реакцию животного в виде прекращения текущей деятельности, поворота головы, движения глаз, подъема ушей и т. д.



В лаборатории И. П. Павлова были изучены наиболее существенные черты ориентировочной реакции, как, например, ее врожденность, ее свойство угашаться при повторном применении раздражителя. Опыты Г. П. Зеленого (1930) и Н. А. Попова (1938) с декортикацией животных привели к выводу о ведущей роли коры головного мозга в процессе угашения ориентировочных реакций.

Дальнейшее изучение физиологии ориентировочной реакции показало ее громадную биологическую роль в адаптации организма к окружающей среде, в формировании различных форм поведения, а также показало, что ориентировочный рефлекс является выражением сложной целостной деятельности центральной нервной системы.

Ориентировочный рефлекс возникает при действии нового необычного раздражителя независимо от его качества, т. е. раздражители любой биологической модальности вызывают однотипную реакцию (П. К. Анохин, 1958).

В биологическом плане ориентировочная реакция служит для мобилизации сил организма в ответ на изменения внешней среды, подготовки к дальнейшим событиям. Реакция состоит в преднастройке к предстоящей деятельности как афферентных систем (для сбора дополнительной информации о ситуации), так и эфферентных систем [для осуществления реакции, адекватной этой ситуации (И. М. Фейгенберг, 1966)]. П. К. Анохин (1941, 1958) в своих исследованиях развивает представление об ориентировочно-исследовательской реакции как о целостной реакции, специфической деятельности целостного организма, обладающей рядом характерных свойств. Он считает возникновение ориентировочной реакции необходимым для формирования условнорефлекторной деятельности, так как она создает наиболее благоприятные условия возбудимости для объединения внешних раздражений в непрерывный ряд условнорефлекторных реакций.

П. К. Анохин неоднократно подчеркивал сложность ориентировочно-исследовательской реакции, интегрированность отдельных ее компонентов в единую целостную, центральнорегулируемую функциональную систему.

В настоящее время выделяют двигательные, вегетативные и биоэлектрические компоненты ориентировочной реакции. Наиболее хорошо изучены двигательные компоненты в виде поворота головы, движения глаз, ушей животного, общего мышечного напряжения (А. М. Асафов, А. М. Зимкина, А. И. Степанов, 1955; А. О. Долгин и др.,



1958), дыхательный компонент в виде учащения, урежения дыхания, его задержки и т. д. (П. К. Анохин, 1958), сердечный компонент в виде учащения или урежения сердечных сокращений (Д. А. Бирюков, 1958), сосудистый компонент, проявляющийся в изменении тонуса сосудов кожи (О. Е. Виноградова, Е. Н. Соколов, 1955, 1957), кожно-гальванический рефлекс (КГР), выражающийся либо в падении кожного электрического сопротивления (феномен Фере), либо в возникновении электрического потенциала между двумя точками кожной поверхности (феномен Тарханова), зрачковый компонент в виде расширения зрачков при действии нового раздражителя (Е. Н. Соколов, 1959), сенсорный компонент, охватывающий ряд многообразных сдвигов чувствительности различных анализаторов (Е. Н. Соколов, 1959), биоэлектрический компонент, представляющий собой активацию биотоков мозга, arousal-реакцию в ответ на применение нового раздражителя (П. К. Анохин, 1958; Mouzzi, 1959, и др.).

Необходимо отметить, что в первой половине XX века указанные компоненты изучались как отдельные виды реакций — дыхательные, сердечные, сосудистые и т. д. — и лишь дальнейшие исследования продемонстрировали взаимосвязь этих реакций, их интегрированность в единую функциональную систему — ориентировочно-исследовательскую реакцию.

Изучение физиологии ретикулярной формации ствола мозга показало тесную связь ее функций с формированием и проявлением ориентировочного рефлекса.

В первых же экспериментах с электрическим раздражением сетевидного образования было выявлено, что шаряду с реакцией пробуждения на энцефалограмме в этих случаях наблюдаются поведенческие реакции, характерные для ориентировочного рефлекса: открывание и закрывание глаз, различные движения и т. д.

Исследования животных в хронических опытах также показали, что при прямом раздражении ретикулярной формации одновременно с возникновением ЭЭГ-реакции пробуждения появляется ряд поведенческих и вегетативных реакций, характер которых полностью совпадает с известными проявлениями ориентировочного рефлекса (Magoun, 1950, 1961; Gangloff, Monnier, 1956).

При раздражении ретикулярных структур появляются изменение дыхания (П. К. Анохин, 1958; Rossi, Zancchetti, 1960, и др.), колебание кровяного давления (Ranson,



1959), изменения постурального тонуса (Magoun, 1959), возбудимости мышечных веретен и элементов сенсорной системы (Granit, 1957). С другой стороны, разрушение сетевидной организации, электрокоагуляция некоторых его отделов полностью исключают появление ориентировочной реакции при использовании внешних и непосредственных раздражителей (Lindsley e. a., 1950; Sprague, Chambers e. a., 1961). В этих условиях у животного развивается синдром, характеризующийся общим снижением сенсорных функций, отсутствием ориентировочных реакций на изменения во внешней среде и на предъявления различных раздражителей.

При различных патологических изменениях в области ствола мозга (опухоли, травмы и т. д.) у людей также наблюдаются значительные изменения в ориентировочно-исследовательской деятельности, подавление ориентировочных реакций или их неугасаемость и т. д. (А. М. Зимкина, 1964; В. Е. Майорчик, 1964).

В экспериментах Fangel (1960) было показано, что раздражение некоторых областей коры также вызывает проявление ориентировочной реакции. При этом наиболее отчетливый эффект был получен с тех отделов коры, которые непосредственно связаны с сетевидным образованием и раздражение которых вызывает генерализованную десинхронизацию биотоков мозга. Этими опытами еще раз была показана роль ретикулярной формации в формировании ориентировочной реакции независимо от того, воздействием на какие афферентные системы она вызывается. С другой стороны, эти эксперименты также демонстрируют возможность появления ориентировочного рефлекса в связи с функциональными сдвигами в коре головного мозга.

Проблемам ориентировочного рефлекса посвящен ряд сборников («Ориентировочный рефлекс и ориентировочно-исследовательская деятельность», М., 1958; «Ориентировочный рефлекс и вопросы высшей нервной деятельности», М., 1959, и др.) и монографий (Е. Н. Соколов. «Восприятие и условный рефлекс». М., 1958; О. С. Виноградова. «Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологический механизм». М., 1961, и др.).

Не имея возможности подробно останавливаться на освещении этого вопроса; укажем лишь, что в результате ряда исследований создалось представление, согласно которому интеграция ориентировочного рефлекса, его эффекторных механизмов осуществляется на уровне ретикуляр-



ной формации ствола мозга. Ретикулярная формация является той структурой, которая формирует многочисленные компоненты ориентировочной реакции — изменения биотоков мозга, двигательные, дыхательные, сердечные, сосудистые, кожно-гальванические и другие компоненты реакции и интегрирует их целостную деятельность.

Громадная биологическая роль ориентировочной реакции, ее целостность как единой функциональной системы, связь ее формирования с функциями неспецифических систем мозга обусловили широкое изучение ориентировочного рефлекса и его нарушений с целью исследования функционального состояния центральной нервной системы. Другими словами, изучение ориентировочной реакции как целого и отдельных ее компонентов служит своего рода методом изучения деятельности различных систем мозга и в первую очередь его стволовых образований.

Особенно перспективным является применение этого метода изучения функций центральной нервной системы в психопатологии.

Имеется большое количество работ, посвященных исследованию отдельных компонентов ориентировочного рефлекса у психически больных. В большинстве случаев изучались ориентировочные реакции при действии различных безусловных раздражителей (М. О. Нарбутович, Д. С. Светлов, 1934; А. И. Ройтбак, Н. А. Саванели, 1953; А. Л. Гамбург, 1958; Ю. М. Саарма, 1963, и др.).

В одной из самых ранних работ (М. О. Нарбутович и Д. С. Светлов, 1934) у большинства больных шизофренией отмечалось отсутствие двигательного проявления ориентировочного рефлекса на применение различных тактильных раздражителей. В некоторых случаях ориентировочная реакция заменялась оборонительной.

Б. А. Ландкоф и А. А. Шифрина (1938), В. П. Протопопов (1938) установили у больных шизофренией ослабление или отсутствие сосудистых реакций в ответ на безусловные раздражители.

О значительном ослаблении ориентировочной реакции у больных галлюцинаторно-паранойдной формой шизофрении в дефектной стадии процесса сообщали также Н. Н. Трауготт с соавторами (1954, 1958) и А. Л. Гамбург (1958). В их исследованиях наблюдалось подавление различных компонентов ориентировочного рефлекса или полное их отсутствие и существенные сдвиги в процессе угашения реакции.



Патологию дыхательных и сосудистых реакций при шизофреническом процессе, их непостоянство, слабость или отсутствие обнаружила Н. Н. Станишевская (1957, 1959).

В литературе имеются также указания на нарушение при шизофрении процесса депрессии альфа-ритма в ответ на внешние раздражители (С. А. Чугунов, 1952; И. М. Фейгенберг, 1960, 1968).

Успешным оказалось также изучение при шизофрении, особенно при ее параноидной форме, ориентировочных реакций, возникающих в ответ на применение словесных раздражителей, в том числе «аффектогенных». Так, в работе Н. Д. Лакосиной (1959) приводится сравнительная оценка КГР при беседе с больным параноидной формой шизофрении на нейтральные темы, а также на темы, связанные с конфликтной ситуацией и бредом больного. Результаты исследований показали значительное усиление КГР при беседе с больным на «бредовые» темы и отсутствие или слабость КГР при беседе на темы, не относящиеся к бреду. Аналогичные данные получены Л. Л. Рохлиным (1958) при изучении дыхательных реакций.

Дальнейшее развитие физиологии, изучение функций различных отделов мозга и в первую очередь ретикулярной формации и лимбической системы, усовершенствование техники методов исследования привели к более глубокому изучению патологии ориентировочного рефлекса при психозах.

Большим шагом в этом направлении явилось появление возможности одновременной регистрации большого количества компонентов ориентировочной реакции. Только полиграфическая регистрация дала возможность изучить ориентировочный рефлекс при шизофрении как единую функциональную систему, так как изменение отдельных компонентов не давало достаточных оснований для суждения о состоянии всей сложной системы в целом. И. М. Фейгенберг и др. (1962, 1965, 1966), используя полиграфическую регистрацию различных показателей, изучали особенности ориентировочного рефлекса у больных шизофренией на некоторых стадиях развития дефекта. У исследованных больных наблюдалось нарушение как возникновения и проявления ориентировочного рефлекса, так и его угашения.

По характеру изменений ориентировочных реакций и по клинической картине обследованные больные были разделены на две группы.



Для больных первой группы характерным оказалось отсутствие или значительное ослабление ориентировочных реакций. В эту группу вошли больные с наиболее глубоким дефектом психики и эмоциональной сферы, наступившим вследствие неблагоприятного, прогрессирующего течения шизофренического процесса. В клинической картине на первом плане у них выделялись эмоциональная опустошенность, доходящая до эмоциональной тупости, и значительное снижение волевой активности.

У больных второй группы ориентировочные реакции проявлялись очень отчетливо по всем показателям, но угашение их было резко нарушено: они не угасали или угасали крайне медленно. У этих больных в клинической картине наряду с неглубоким дефектом психики можно было отметить наличие бредовых и галлюцинаторных переживаний, гебефренических и кататонических проявлений.

На основании изложенных фактов авторы предполагают, что по мере нарастания шизофренического дефекта нарушение ориентировочных реакций претерпевает закономерную эволюцию. Вначале ориентировочные реакции становятся неугасающими, приобретая тем самым сходство с оборонительными. По мере нарастания шизофренического дефекта ориентировочные реакции начинают ослабевать и в некоторых случаях исчезают, при этом выпадение различных компонентов наступает неодновременно.

Э. А. Костандов (1963, 1964) изучал нарушение ориентировочного рефлекса у больных шизофренией с апатико-амбулическим синдромом и роль этих нарушений в формировании условнорефлекторной деятельности. Основываясь на том, что интеграция исполнительных механизмов многочисленных компонентов в целостную ориентировочную реакцию происходит в ретикулярной формации ствола мозга, Э. А. Костандов использовал изучение этой реакции с целью экспериментального исследования функционального состояния мезо-диэнцефалической активирующей системы. В этом исследовании была выявлена диссоциация, дезинтеграция целостного ориентировочного рефлекса у больных шизофренией с апатико-амбулическим синдромом. При этом дезинтеграция ориентировочного рефлекса могла быть обусловлена угнетением любого из компонентов: биологического, двигательного или вегетативного. Распад ориентировочного рефлекса проявляется также и при его угашении. У части исследованных больных обнаружилась



Ярко выраженная неравномерность угашения различных компонентов, которая значительно отличалась от равномерности угашения, наблюдаемой у здоровых людей.

В случаях выраженного распада ориентировочной реакции у больных шизофренией с апатико-амбулическим синдромом двигательные условные реакции, образующиеся при помощи предварительной речевой инструкции по правилу, были непрочны и часто выпадали.

Э. А. Костандов считает, что нарушения ориентировочной-рефлекторной деятельности могут быть одним из первых механизмов развития апатико-амбулического синдрома у больных шизофренией, так как они приводят к нарушению восприятия, к неполному отражению многочисленных и постоянно меняющихся раздражителей окружающей среды, к неадекватным эмоциональным реакциям.

В последние годы многие авторы при изучении патогенетических механизмов психических заболеваний широко используют фармакологические средства.

Необходимо отметить, что, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению характера действия различных психотропных препаратов у психически больных, число исследований, направленных на установление собственно патологии нейрохимических механизмов мозга и их роли в патогенезе заболевания, очень невелико.

Наиболее широко изучено влияние на высшую нервную деятельность и функциональное состояние центральной нервной системы больных шизофренией основных нейролептиков — аминазина (хлорпромазина) и резерпина.

Наблюдения за характером изменений биотоков мозга больных шизофренией под влиянием аминазина показали, что чаще всего после введения препарата появляется генерализованный стабильный альфа-ритм, причем отсутствует или ослабевает обычная блокада его во время действия раздражителей. Характерным является возникновение альфа-ритма не только в затылочной, но и в лобных, теменных и других областях коры, где он иногда бывает даже лучше выражен (М. В. Пескова, А. И. Малапудина, 1960; Л. Г. Воронин, Э. С. Толмасская, К. Г. Гусельникова, В. И. Гусельников, 1961).

При изучении изменений высшей нервной деятельности было отмечено, что аминазин при шизофрении в некоторых случаях вызывает улучшение функций второй сигнальной системы, определяемых по результату решения арифметических задач (К. В. Стройкова, 1959).



Аминазин затормаживает систему оборонительных рефлексов и увеличивает пороги вегетативных реакций, но корковая деятельность у психически больных при этом не угнетается или даже повышается. Взаимодействие сигнальных систем становится более совершенным, снижается доминантность больного пункта (Н. Н. Трауготт, Л. Я. Балопов, 1958; Н. Н. Трауготт и др., 1968; Т. А. Невзорова, 1959, 1968).

В. И. Буторин (1963) считает, что лечебный эффект аминазина при аффективных психозах осуществляется при помощи подавления очага патологической доминанты, поддерживаемого возбуждением подкорковых образований. Как отмечает автор, при изменении под влиянием оптимальных доз аминазина психического состояния больных и ряда вегетативных показателей интеллектуальные функции заметно не нарушаются: не удлиняется время восприятия, не замедляется умственная деятельность. Осуществление ассоциативных процессов становится менее подверженным влиянию эмоций, но сложившиеся стереотипы высшей нервной деятельности после введения аминазина не изменяются.

Choi с соавторами (1966) наблюдал, что при положительном эффекте терапии нейролептиками условнорефлекторная деятельность больных существенно не изменялась, в то время как у больных с отрицательными результатами лечения условнорефлекторные функции ухудшались. Согласно данным Н. Н. Трауготт с соавторами (1958, 1961, 1968), после введения аминазина возможно функционирование ранее образованных условных связей — положительных и тормозящих, элементарных и сложных. Однако осуществление этих условных рефлексов характеризуется рядом особенностей: избирательным подавлением оборонительных рефлексов, нарушением запаздывающего торможения, сужением генерализации условных рефлексов и подавлением вегетативных и биологических компонентов условных рефлексов.

При изучении характера действия резерпина у психически больных было отмечено, что при его использовании на ЭЭГ появляются изменения такого же характера, как и при введении аминазина (Э. С. Толмасская, М. А. Титаева, 1958). Авторы регистрировали тенденцию к увеличению синхронизации электрической активности в виде более отчетливого и регулярного альфа-ритма с последующим замедлением его. Однако если при действии аминазина при



монополярной записи отмечалась более выраженная хронизация ЭЭГ в теменных отведениях, то под влиянием резерпина она была лучше представлена в височных отведениях. Э. С. Толмасская, Л. М. Дыкман, В. В. Аршавский (1965) предполагают связь этого явления с воздействием резерпина на функции лимбической системы.

Использование у больных шизофренией адреностимуляторов — адреналина,норадреналина и амфетамина продемонстрировало отсутствие или снижение относительной формы реактивности биотоков мозга на эти вещества (А. Сырбу, Д. Арджинтару, 1965, и др.).

В работах Э. А. Костандова (1964, 1965), посвященных изучению ориентировочного рефлекса у больных шизофренией с апатико-абулическим синдромом, выявлено, что нарушения ориентировочных реакций в значительной степени видоизменяются под влиянием центральных адрено- и холинотропных препаратов. Э. А. Костандов нашел, что у части больных карбохолин может вызвать оживление ориентировочного рефлекса с его многочисленными компонентами и тем самым устранить диссоциацию этой сложной деятельности. Наоборот, холинолитик атропин еще больше усиливал диссоциацию биоэлектрических, двигательных и вегетативных компонентов ориентировочного рефлекса на звуковые и словесные раздражители. Автор полагает, что у этих больных патология ориентировочного рефлекса обусловлена нарушением его холинергического механизма. В то же время у другой части больных шизофренией с апатико-абулическим синдромом введение адреналина приводило к восстановлению на короткое время целостной ориентировочной реакции на звуковые и словесные раздражители. Карбохолин в этих случаях был неэффективен. Э. А. Костандов предполагает, что некоторые случаи нарушения ориентировочного рефлекса у больных шизофренией с апатико-абулическим синдромом могут быть обусловлены расстройством адренергического механизма этого сложного рефлекса.

Т. П. Исакова (1965, 1966) показала, что в формировании бредовой патодинамической структуры у больных параноидной формой шизофрении также принимают участие центральные адренергические и холинергические элементы различных этажей центральной нервной системы.

Таким образом, мы видим, что использование психофармакологических методов на основе предварительного



изучения нейрофизиологических особенностей функций центральной нервной системы при психических заболеваниях дает новые интересные факты, важные для понимания патогенетических механизмов психотических состояний.

Однако пока количество подобных фактов еще невелико и они не дают целостного представления о нейрохимической характеристике патогенеза психозов, что и послужило поводом для проведения наших исследований.

### ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИЙ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ И ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Можно предполагать, что при различных типах и этапах течения шизофрении функциональное состояние нервных структур, вовлеченных в патологический процесс, отличается по глубине и характеру поражения.

А. В. Снежневским и его учениками (1966, 1970) развито учение о типах течения шизофрении как о наиболее важной, специфической характеристике особенности болезненного процесса, его прогрессивности, курбельности, прогноза и т. д. Создана классификация шизофрении на основе разных вариантов ее течения. Как показали многочисленные исследования, биологический анализ механизмов шизофренического процесса обнаруживает наиболее тесные корреляции с клиникой именно при учете типа течения болезни (Р. А. Наджаров, 1967; М. Е. Вартамян, 1967, 1972, и др.). В рамках различных типов течения шизофрении для биологических исследований большую роль играет также этап течения болезни, степень ее остроты. Однако характер смены этапов шизофренического процесса, его трансформация находятся в непосредственной связи с типом течения болезни.

Уже давно клиницистами выделены основные периоды, стадии, или этапы, характерные для динамики шизофренического процесса.

Так, большинством психиатров в настоящее время принято условное выделение в течении шизофрении трех этапов, или стадий: начальной стадии (с острым, активным, подострым или медленным, постепенным началом заболевания), стадии развитого заболевания и конечной, или исходной, стадии (О. В. Кербиков, 1949, 1962; А. В. Снежневский, 1960, 1966, 1970).



С позиций оценки биологической сущности шизофренического процесса стадия до появления симптомов дефекта психики некоторыми авторами (И. Ф. Случевский, 1957) называется функциональной, стадия постепенного развития дефекта — функционально-деструктивной и стадия дефекта — деструктивной. Исходя из этих положений, мы принимали за начальную стадию болезни с развернутой подострой или острой психотической симптоматикой вне зависимости от дальнейшего типа течения шизофрении (А. В. Снежневский, 1960, 1966) стадию, характеризующуюся не только возможностью обратимости психических изменений, т. е. становлением ремиссии, но и развернутой психотической симптоматикой на фоне отсутствия видимых симптомов дефекта психики.

Клиническое понятие «шизофренический дефект» психики, как известно, не обозначает стабильного состояния. В активном периоде шизофренического процесса дефект подкрадывается перерывно к процессом, незаметно, он скрыт различными проявлениями активного периода болезни (Т. И. Юдин, 1941). Только после стихания процессуальной симптоматики можно установить выраженность дефекта и возможность его компенсации.

На основании динамического подхода к изучению шизофрении Д. Е. Мелехов пришел к выводу о том, что нет ни одного патологического и клинко-психопатологического критерия, который можно было бы рассматривать как основной и единственный для выделения и отграничения стадии дефекта от периода активности болезненного процесса.

Автор указывает, что до тех пор, пока не установлены надежные патофизиологические и биохимические признаки активного шизофренического процесса, сколько-нибудь уверенное разграничение двух основных стадий можно проводить при учете не одного какого-либо признака, а общей структуры состояния, комплекса симптомов, степени генерализации симптоматики, степени аффективной насыщенности и т. д.

Если острым стадиям процесса присущи переживания симптомов, связанных с чувством напряжения, с неустойчивым настроением, страхом, тревогой, беспокойством, т. е. переживания аффективно насыщены и определяют поведение, реакции больных, то в состоянии дефекта аффективный фон снижается, нивелируется, и даже сохранившиеся галлюцинации не определяют поведения, а бре-



довы идеи «инкапсулируются», сфера бреда и реальности разграничивается больными.

Таким образом, изменение или снижение эмоциональности больного, его субъективного эмоционально-аффективного фона переживаний по отношению к объективной реальности и к болезненнообусловленным симптомам свидетельствует о дефектном состоянии той или иной степени, о его глубине.

Мы не имеем возможности в силу ограниченности задач исследования более подробно осветить современные представления клинической психиатрии о течении шизофрении. В своем подходе к клинической оценке того или иного этапа шизофрении, типа ее течения, формы и т. д. мы исходили из положений, обоснованных в работах О. В. Кербикова (1949, 1962, 1968), А. В. Снежневского (1960, 1962, 1966), Д. Е. Мелехова (1962, 1963), В. М. Морозова (1964) и их сотрудников, которые рассматривают шизофрению с позиций «психиатрии течения».

В настоящем разделе рассматриваются результаты исследований 74 больных шизофренией.

Первая группа, в которую вошло 28 человек, представляет больных в состоянии острого шизофренического процесса. В эту группу в основном включены больные с начальным периодом заболевания и с относительно небольшой давностью болезненного процесса. У 6 больных подобное состояние было повторным. Однако мы включили этих больных в данную группу в связи с тем, что после первого приступа у них наблюдалась стойкая и длительная ремиссия с сохранностью прежних черт личности.

У 18 больных были различные варианты галлюцинаторно-параноидного, у 10 больных — кататонического синдромов.

Изучавшаяся группа больных шизофренией характеризовалась наличием на фоне различных типов течения болезни острой процессуальной симптоматики и отсутствием клинических признаков дефекта.

С целью сопоставления как бы крайних вариантов нейрофизиологических и нейрохимических нарушений при этом заболевании во вторую группу отнесены 26 больных шизофренией в состоянии дефекта без признаков активности процесса. Основным критерием отбора больных в эту группу являлось наличие симптомов дефектного состояния в результате предшествующего, как правило, длительного течения шизофренического процесса (от 6 до 30 лет).



Квалификация типа и темпа течения шизофренического процесса у этой группы больных представляла известные трудности. У 18 человек можно было оценивать течение шизофрении как средне-прогредиентное (перемежающе-поступательное), а у остальных 8 больных — как вяло-непрерывно-поступательное. Однако у всех больных в момент исследования можно было говорить о постпроцессуальных дефектных состояниях.

Третью группу составили 20 больных с различными типами течения болезни, у которых на фоне развивающегося дефектного состояния имелись симптомы обострения шизофренического процесса. Поэтому можно было условно считать эту группу больных как бы «промежуточной».

#### **Исследование больных шизофренией с выраженными психотическими расстройствами на начальных этапах болезни**

У больных первой группы с активной стадией процесса и выраженными продуктивными психопатологическими симптомами в электроэнцефалограмме типичным было преобладание частых (20—50 Гц) десинхронизированных колебаний, генерализованных по всем областям коры головного мозга. Амплитуда этих колебаний варьировала от 10 до 40 мкВ. У многих больных низкоамплитудная десинхронизированная активность доминировала и практически составляла всю фоновую ЭЭГ. У 10 больных на фоне преобладания частых десинхронизированных колебаний отмечались отдельные альфа-волны, иногда группирующиеся в небольшие участки. У 5 больных наряду с доминированием частых разрядов регистрировались отдельные альфа-волны и медленные колебания различной амплитуды, что в целом создавало картину дизритмии, беспорядочности колебаний. Обращала внимание генерализованность, однотипность изменений биотоков мозга, что стирало типичные различия электрической активности областей коры.

Частота пульса у некоторых больных варьировала, но, как правило, была с тенденцией к учащению, в пределах 75—95 ударов в минуту.

Частота дыхания также была различной — от 10 до 24 в минуту. Нередко отмечались нарушение правильности ритма дыхания, длительные задержки дыхательных движений, а также возникающее вслед за этим частое беспорядочное



рядочное дыхание. У некоторых больных наблюдалось несоответствие частоты пульса и дыхания.

Из числа всех больных этой группы у 18 регистрировались спонтанные колебания тонуса сосудов, а у 19 — межсигнальные кожно-гальванические реакции, иногда очень многочисленные.

Необходимо отметить, что в записях изучавшихся показателей этой группы больных встречалось много различных артефактов. В основном это были мышечные токи, вызванные как произвольными движениями, так и непроизвольным напряжением мускулатуры, артефакты от движения век, их сжимания и т. д. Наличие этих артефактов определялось напряженностью, беспокойством больных и являлось своего рода отражением их психического состояния (рис. 16).

У больных с генерализованной десинхронизацией биотоков мозга применение раздражителей — прерывистого света, звука и струи воздуха в глаз не вызывало заметных изменений электрической активности мозга.

У больных с наличием на ЭЭГ альфа-колебаний при действии раздражителей отмечалась реакция десинхронизации.

Независимо от характера биотоков мозга и их реакции применение раздражителей, как правило, вызывало отчетливую реакцию со стороны вегетативных и двигательных показателей. В большинстве случаев регистрировался КГР, изменение тонуса сосудов, ритма дыхания и пульса, движения глазных яблок, а иногда мышечное напряжение. Характерным для больных этой группы являлась особенно сильно выраженная (значительно сильнее, чем в норме), часто бурная вегетативная реакция при первых использованиях раздражителей (рис. 16).

Особенно сильную реакцию вызывало раздражение роговицы глаза струей воздуха. Повторное применение раздражителей в большинстве случаев приводило к довольно быстрому угашению ориентировочного рефлекса (на 3—8-е применение). Однако реакция на струю воздуха в глаз (которая включает в себя компонент оборонительной реакции) не угасалась и при многократном повторении, хотя и значительно ослаблялась.

Однократное введение 50 мг аминазина больным данной группы несколько увеличивало синхронизацию биоэлектрических колебаний мозга. Однако только у 6 больных возник регулярный альфа-ритм. У 8 больных после



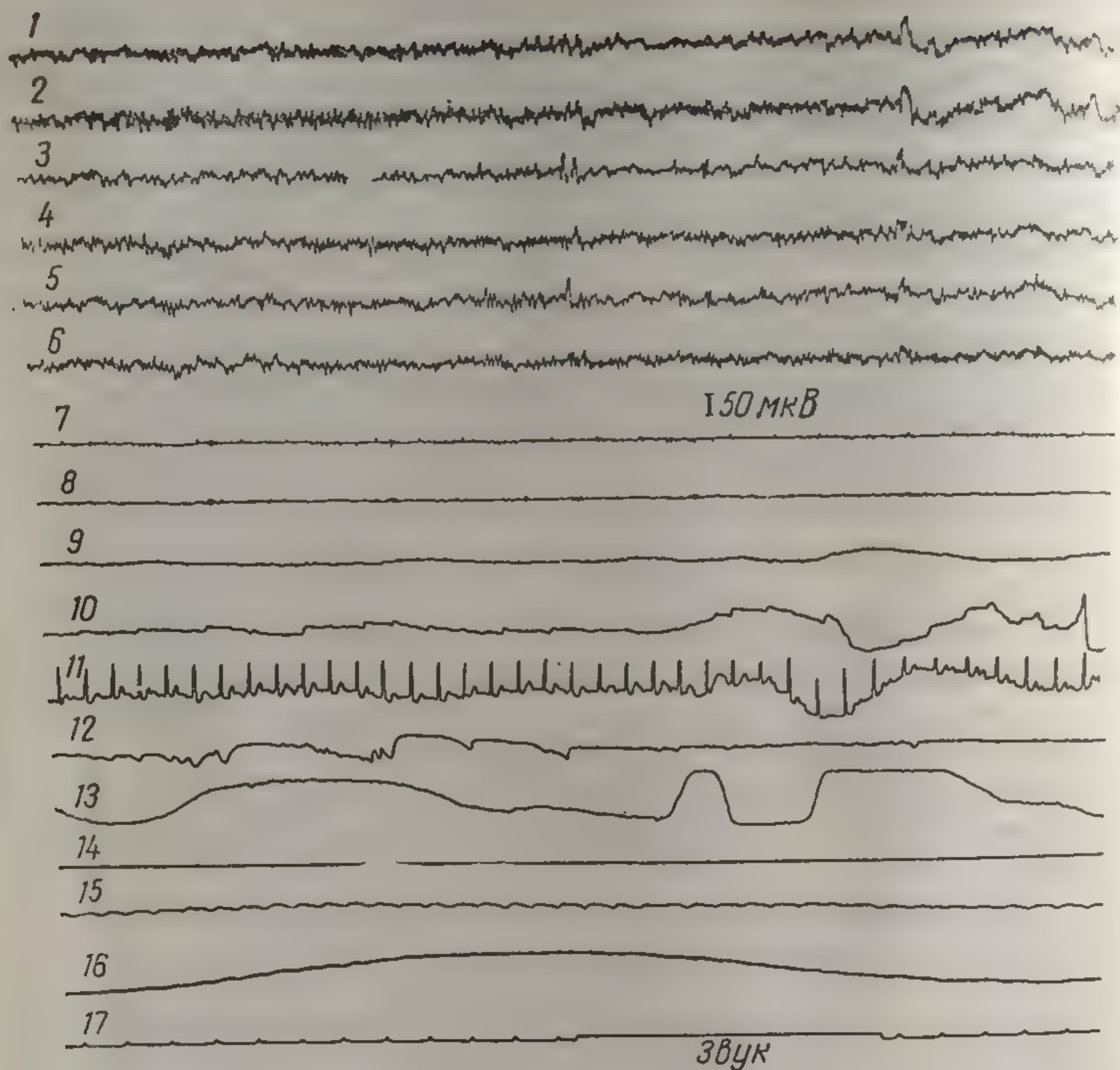


Рис. 16. Фоновая запись больного первой группы. Реакция на звук.

1 — ЭЭГ правой лобной области; 2 — ЭЭГ левой лобной области; 3 — ЭЭГ правой теменной области; 4 — ЭЭГ левой теменной области; 5 — ЭЭГ правой затылочной области; 6 — ЭЭГ левой затылочной области; 7, 8 — анализ ЭЭГ правой и левой затылочной области; 10 — ЭОГ; 11 — ЭКГ; 12 — регистрация дыхания; 13 — КГР; 15 — плетизмограмма с области виска; 16 — плетизмограмма с пальца; 17 — отметка времени (1 сек.); 9 и 14 — каналы в данной записи не заняты.

однократного применения аминазина продолжали преобладать частые десинхронизированные разряды. Увеличение дозы аминазина и применение его в течение 2—3 сут все же и в этих случаях приводили к замедлению и синхронизации колебаний и появлению на ЭЭГ регулярного альфа-ритма, а иногда и отдельных медленных волн. Значительно упорядочивалось также состояние двигательных и вегетативных показателей. Мышечное напряжение снижалось; как правило, исчезали спонтанные колебания



КГР, дыхание становилось более регулярным и правильным. Под влиянием аминазина обычно усиливались колебания тонуса сосудов, снижалось артериальное давление (на 20—30 мм рт. ст.), учащался пульс, что является характерным для фармакологического действия этого препарата. Применение на этом фоне раздражителей вызывало адекватную ориентировочную реакцию. На ЭЭГ в большинстве случаев регистрировалась отчетливая реакция десинхронизации. Отдельные вегетативные и двигательные компоненты рефлекса также обычно имели место, но в значительно ослабленной форме. В целом ориентировочная реакция заметно ослабевала относительно фона и упорядочивалась, но в большинстве случаев она была достаточно отчетливой.

Силовые отношения интенсивности реакции на различные раздражители также сохранялись. Так, реакция на струю воздуха обычно была более сильно выраженной. Введение больным данной группы адреналина, фенамина и пиридрола усиливало характерные для них сдвиги регистрируемых функций.

В случаях с генерализованной десинхронизацией на фоновой ЭЭГ введение адреностимуляторов не вызывало заметных изменений биотоков мозга. На ЭЭГ продолжали доминировать частые, низкоамплитудные разряды. При наличии на фоновой записи биоэлектрических колебаний мозга участков альфа-волн количество их под влиянием указанных препаратов уменьшалось или они вообще исчезали.

Таким образом, в результате введения адреностимуляторов на ЭЭГ доминировала генерализованная десинхронизация. Если такой эффект не наступал, то количество и продолжительность участков десинхронизации тем не менее увеличивались.

Введение адреналина вызывало учащение пульса до 100—120 в минуту. Фенамин и пиридрол также способствовали некоторому учащению сердечных сокращений, но в более слабой степени (на 8—12 ударов в минуту). Под влиянием адреностимуляторов несколько учащалось дыхание (на 3—8 ударов в минуту). Значительно возрастало нарушение ритма дыхательных движений. Увеличивалось количество спонтанных колебаний КГР.

Применение раздражителей на фоне значительной активации биотоков мозга не вызывало видимой ЭЭГ-реакции. У больных с наличием синхронизированных колеба-



ний было замечено, что реакция активации ЭЭГ на раздражители значительно удлиняется. Вегетативные и двигательные компоненты ориентировочных реакций становились более выраженными, что в некоторых случаях затруднило их регистрацию ввиду общего движения и возбуждения больного. Как правило, в этих случаях имели место все регистрировавшиеся компоненты ориентировочного рефлекса.

Однократное введение больным первой группы атропина и амизила очень незначительно влияло на характер фоновой ЭЭГ. Лишь в 6 случаях несколько увеличивалось количество синхронизированных колебаний и альфа-волн и появлялась некоторая регулярность альфа-ритма. С другой стороны, у 5 больных, наоборот, отмечалось возрастание числа частых пикообразных колебаний.

Обращала на себя внимание реакция вегетативной нервной системы на введение атропина. В 10 случаях наблюдалось учащение пульса и дыхания, что является характерным для действия этого препарата и в норме (Т. П. Исакова, 1965). Однако у 12 больных после введения атропина отмечалось замедление сердечных сокращений, иногда значительное (до 46 в минуту). В то же время частота дыхания не менялась или увеличивалась. Характерным являлось в некоторых из этих случаев изменение электрокожного сопротивления. Если в норме атропин полностью подавляет КГР (Т. П. Исакова, 1965), то у 16 из наших больных колебания КГР продолжали регистрироваться. Более того, у 12 больных на фоне действия атропина появилась угашенная ранее КГР на раздражители, а у 7 из них возникли значительные спонтанные колебания кривой КГР.

У больных с кататоническим ступором введение атропина вызывало некоторое снижение мышечного тонуса, особенно шейной, жевательной и оральной мускулатуры.

У 7 больных с галлюцинаторно-параноидным синдромом атропин, наоборот, вызвал некоторое повышение мышечного тонуса и увеличение двигательной активности. Не удалось выявить определенной закономерности и изменений ориентировочного рефлекса при действии атропина. В целом существенных отклонений от фона и характера ориентировочной реакции не наблюдалось. Все же в отдельных случаях отмечалось некоторое уменьшение активации ЭЭГ, выпадение отдельных компонентов ориентировочного рефлекса или же, наоборот, его активация.



Введение карбохолина также оказывало неоднозначный эффект на электрическую активность мозга больных этой группы. В 7 случаях отмечалось некоторое увеличение амплитуды альфа-волн, возрастание альфа-индекса и в целом альфа-ритм становился более регулярным. У 8 больных, наоборот, карбохолин вызывал уменьшение количества альфа-волн на ЭЭГ, снижение амплитуды колебаний и увеличение участков десинхронизации.

В остальных случаях существенных изменений характера биотоков мозга под влиянием карбохолина отметить не удалось.

У некоторых больных отмечалось увеличение мышечного напряжения, возрастание общего двигательного беспокойства. У 5 человек карбохолин вызвал, наоборот, некоторое расслабление мышц и успокоение. На фоне действия карбохолина у некоторых больных отмечалась тенденция к активации ориентировочных реакций на раздражители.

Таким образом, для больных описанной группы характерно преобладание на ЭЭГ частых пикообразных десинхронизированных колебаний. Эти изменения электрической активности генерализованы и в одинаковой степени выражены во всех областях поверхности мозга.

На основании данных современной нейрофизиологии десинхронизация ритмов, генерализованная по всей коре, рассматривается как результат возбуждения восходящей активирующей системы ствола мозга (П. К. Анохин, 1958; Л. А. Новикова, 1964; Moguzzi, 1959, 1960; Magoun, 1961).

Следовательно, характер фоновой электрической активности у больных психозом с активным, острым процессом свидетельствует о наличии у них повышенного тонуса, возбуждения структур ретикулярной формации, оказывающих восходящее активирующее влияние.

Анализ фонового состояния вегетативных и двигательных функций приводит к заключению о возбуждении некоторых структур сетевидного образования и гипоталамуса, оказывающих нисходящее влияние.

Серией работ Wang с сотрудниками (1956) была продемонстрирована непосредственная связь возникновения КГР с функциями ретикулярной формации.

Наличие у большинства больных постоянных часто повторяющихся межсигнальных КГР также свидетельствует о возбуждении определенных отделов сетевидного образования.



Состояние двигательной сферы у больных шизофренией первой группы (повышение тонуса мышц при кататонической форме, двигательное беспокойство, спонтанные колебания тонуса отдельных групп мускулатуры у других больных) также говорит об изменении функционального состояния структур ретикулярной формации, оказывающее нисходящее влияние на двигательную сферу (И. П. Анохина, 1959, 1965; Magoun, 1961).

Таким образом, анализ фонового состояния регистрируемых показателей свидетельствует о наличии у исследованных больных повышения тонуса, возбуждения структур ретикулярной формации, оказывающих как восходящее, активирующее, так и нисходящее облегчающее влияние. Полученные результаты позволяют также высказать некоторые предположения относительно общего функционального состояния коры головного мозга у исследованных больных. Наличие в электрической активности мозга генерализованной десинхронизации, большого количества частых, иглоподобных колебаний, по мнению большинства нейрофизиологов, свидетельствует о преобладании в коре возбудительного процесса (В. С. Чудновский, 1960; В. Э. Майорчик, 1964; Л. А. Новикова, 1964; Jasper, 1961, и др.).

Таким образом, мы можем предполагать наличие у исследованных нами больных повышения возбудимости коры головного мозга, обусловленное усилением восходящих активирующих влияний из ствола мозга.

При изучении характера ориентировочных рефлексов у больных данной группы обращает на себя внимание значительное их усиление относительно нормы, а также сохранность целостности ориентировочных реакций, наличие всех или большинства регистрируемых компонентов. Особенно сильно были выражены вегетативные и двигательные компоненты ориентировочного рефлекса. П. К. Апохин (1958) считает, что сила ориентировочного рефлекса как целостной реакции определяется силой его компонентов. При этом в форме сила одного из компонентов может служить показателем уровня возбуждения всей системы.

По современным представлениям, пусковые механизмы различных компонентов ориентировочного рефлекса интегрируются в ретикулярной формации ствола мозга (Е. Н. Соколов, 1959; О. С. Виноградова, 1961, и др.).

Следовательно, на основании результатов изучения ориентировочных реакций у больных данной группы мы также



можем говорить о повышении возбудимости и чрезмерной активации в ответ на различные стимулы структур ретикулярной формации, участвующих в формировании целостного ориентировочного рефлекса.

Как известно, угашение ориентировочных реакций при повторении раздражителей наступает вследствие тормозящего влияния коры головного мозга (И. М. Фейгенберг, 1960, 1963, и др.). Довольно быстрое угашение ориентировочного рефлекса у большинства больных этой группы говорит о достаточной силе и сохранности нисходящих корковых влияний, участвующих в этом процессе.

Таким образом, результаты исследования больных с острым шизофреническим процессом свидетельствуют о наличии у них повышения тонуса структур ретикулярной формации, оказывающих восходящее активирующее влияние и участвующих в нисходящей регуляции, а также повышения относительно нормы возбудимости сетевидного образования в ответ на действие различных раздражителей. Какова же нейрохимическая природа обнаруженных изменений функций центральной нервной системы? Какие хемореактивные структуры вовлечены в этот процесс?

Внутримышечное введение 50 мг аминазина здоровым лицам обычно приводит к отчетливой синхронизации биотоков мозга, появлению регулярного альфа-ритма, а иногда и медленных волн. Ориентировочная реакция на раздражители на этом фоне значительно подавляется (Т. П. Исакова, 1965; Н. Н. Трауготт и др., 1968). Наши исследования действия аминазина у здоровых лиц подтвердили эти данные. В то же время у больных шизофренией та же доза аминазина вызывала лишь некоторую тенденцию к появлению синхронизации. В этих случаях при использовании аминазина в течение нескольких дней наступала отчетливая синхронизация биотоков, исчезновение патологических колебаний, выявлялся биоэлектрический компонент ориентировочного рефлекса. Другими словами, под влиянием аминазина биоэлектрическая активность мозга нормализовалась или имела тенденцию к нормализации. Под влиянием аминазина также значительно нормализовалось состояние вегетативной и двигательной сферы.

Таким образом, подавляющее воздействие на функции центральных адренергических структур приводило к значительному изменению регистрируемых показателей, причем эти изменения были в сторону нормализации ряда функций. Это свидетельствует о том, что адренергический



субстрат ствола мозга у исследованных больных как в состоянии возбуждения и, более того, значительная патологических изменений ЭЭГ, вегетативных и двигательных показателей, гиперреактивность и др. обусловлены именно возбуждением центральных адренергических элементов. Тот факт, что для достижения синхронизации токов мозга у данной группы больных требуется гораздо большая доза аминазина, чем в норме, также говорит в пользу исходного возбуждения адренергических структур ствола мозга. Использование у этой группы больных адреностимуляторов, наоборот, усугубляло, подчеркивало обнаруженные у них патологические сдвиги.

Таким образом, на основании исследований с применением препаратов, воздействующих на центральные адренергические элементы, можно предположить, что у больных с активным психотическим процессом катехоламиновые системы ствола мозга или какие-то их отделы находятся в состоянии застойного возбуждения.

В отношении функций холинергических структур центральной нервной системы результаты исследований менее определены.

Введение атропина давало неоднозначный эффект. Если у нескольких больных он вызывал незначительную синхронизацию биоэлектрических колебаний и характерные изменения вегетативных функций, то у других — не оказывал выраженного действия или же вызывал противоположный эффект, причем совершенно не свойственный его влиянию в норме. Так, значительное замедление пульса, появление спонтанных колебаний КГР, оживление ориентировочного рефлекса или отдельных его компонентов на фоне атропина, несомненно, являются парадоксальным эффектом холинолитика.

С другой стороны, эти же больные адекватно реагировали на введение холинностимулятора карбохолина. В большинстве случаев он оказывал свойственное ему действие — увеличивал восходящую активацию, соответствующим образом влияя на вегетативные и двигательные показатели. Таким образом, полученные факты не дают нам достаточно оснований для суждения о функциональном состоянии центральных холинергических элементов. Несомненно, однако, что у части больных холинергические структуры центральной нервной системы или отдельные их участки находятся в измененном состоянии, неадекватно реагируют на химическое воздействие.

Исс  
деф  
акт

Дл

ладани  
ловек о  
как пра  
хорошо  
ластях,  
няться  
не. Это

областни  
отличито  
больных

У 8 б  
ми (10—  
больных  
лениыми  
баппа (2  
печные  
встречали

Часто  
первой гр  
делах 52—  
на различ  
отсутстви  
шихся у 6

Кривая  
значитель  
ных, у 7 д  
пуса сосуд

Больны  
беспокойс

Наибол  
дилось зна  
ровочного  
ностью отс  
на приме  
большое с  
ний в ответ  
и вегетатив  
отих случая  
значительно



## Исследование больных шизофренией с выраженными дефицитарными расстройствами без признаков активного течения заболевания

Для больных данной группы было характерно преобладание на ЭЭГ синхронизированных колебаний. У 11 человек отмечался хорошо синхронизированный регулярный, как правило, высокоамплитудный альфа-ритм. Он был хорошо выражен не только в затылочных, но и других областях, причем в лобных отделах амплитуда его могла равняться амплитуде в затылочных областях и даже быть выше. Это свидетельствует об определенной стертости межобластных различий биотоков мозга, что является отличительной особенностью биотоков мозга в этой группе больных.

У 8 больных альфа-колебания были низкоамплитудными (10—25 мкВ) и сочетались с медленными волнами. У 5 больных наряду с хорошим альфа-ритмом, а иногда и медленными волнами, также регистрировались и частые колебания (20—40 Гц). И лишь у 4 больных частые острокопечные колебания доминировали на фоновой ЭЭГ, хотя встречались и альфа-, и тета-волны.

Частота пульса была несколько реже, чем у больных первой группы, у отдельных больных варьировала в пределах 52—94 ударов в минуту. Частота дыхания также была различной (от 12 до 22 в минуту). Обращало внимание отсутствие нарушений ритма дыхания, часто наблюдавшихся у больных первой группы.

Кривая записи КГР, как правило, была спокойна, незначительные ее спонтанные колебания отмечены у 7 больных, у 7 других регистрировались фоновые колебания тонуса сосудов.

Больные второй группы не проявляли двигательного беспокойства, тонус мышц у них был низким.

Наиболее характерным для больных второй группы являлось значительное ослабление или диссоциация ориентировочного рефлекса на раздражители. У 9 больных полностью отсутствовала реакция активации биотоков мозга на применение света и звука, у 9 — возникало лишь небольшое снижение амплитуды биоэлектрических колебаний в ответ на предъявление света и звука. Двигательные и вегетативные компоненты ориентировочных реакций в этих случаях, как правило, также отсутствовали или были значительно снижены. Обычно если ориентировочный реф-



лекс и проявлялся, то он выражался слабой реакцией какого-либо из вегетативных компонентов, чаще КГР, или колебаниями тонуса сосудов пальца.

У 6 больных десинхронизация колебаний ЭЭГ на применение света и звука была выражена более отчетливо, однако она была все же слабее относительно нормы. В этих случаях отмечалось отсутствие, выпадение других компонентов ориентировочной реакции — двигательных и вегетативных, что в целом также создавало картину значительного ослабления и дизентеграции ориентировочного рефлекса.

В то же время применение более сильного раздражителя — струи воздуха в глаз, который в норме вызывает сильную ориентировочную реакцию с элементами оборонительной, в некоторых случаях привело к появлению более выраженного ориентировочного рефлекса и возникновению отдельных его компонентов, отсутствовавших при использовании света и звука (рис. 17).

При исследовании больных этой группы было отмечено, что, несмотря на значительное ослабление ориентировочного рефлекса, угашение его при повторном применении раздражителей в некоторых случаях происходило очень медленно. Иногда реакции не исчезали к 20—30-му использованию раздражителей.

Однократное применение амиазила у больных этой группы усиливало характерные для них особенности регистрируемых показателей. После инъекции амиазила еще более увеличивалась синхронизация на ЭЭГ, отмечалось преобладание хорошо выраженного высокоамплитудного альфа-ритма, а во многих случаях на ЭЭГ доминировали медленные (2—5 Гц) колебания. Введение амиазила, как правило, способствовало исчезновению имевшихся отдельных спонтанных колебаний КГР.

Однократное введение амиазила приводило к дальнейшему ослаблению или полному подавлению ориентировочных реакций. В первую очередь это касалось биоэлектрических проявлений ориентировочного рефлекса. Вегетативные и двигательные компоненты ориентировочной реакции, как правило, на фоне действия амиазила также подавлялись. В первую очередь исчезали КГР на раздражители. На фоне действия амиазила в ответ на струю воздуха, направленную в глаз, обычно также не возникало видимого ориентировочного рефлекса. Лишь в некоторых случаях регистрировались единичные слабые, преимущественно

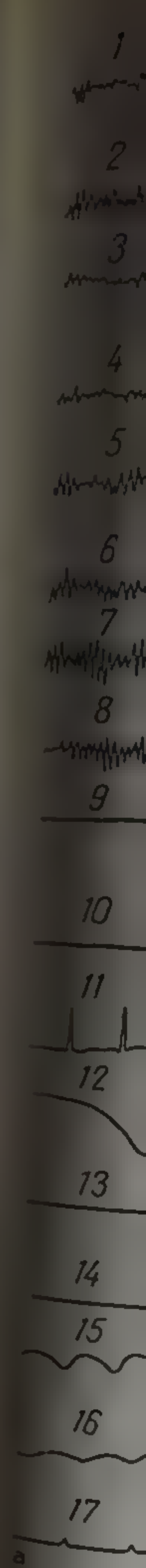


Рис. 1

1—2 —  
ЭЭГ те  
ЭКГ;  
ласти  
и ра

12\*



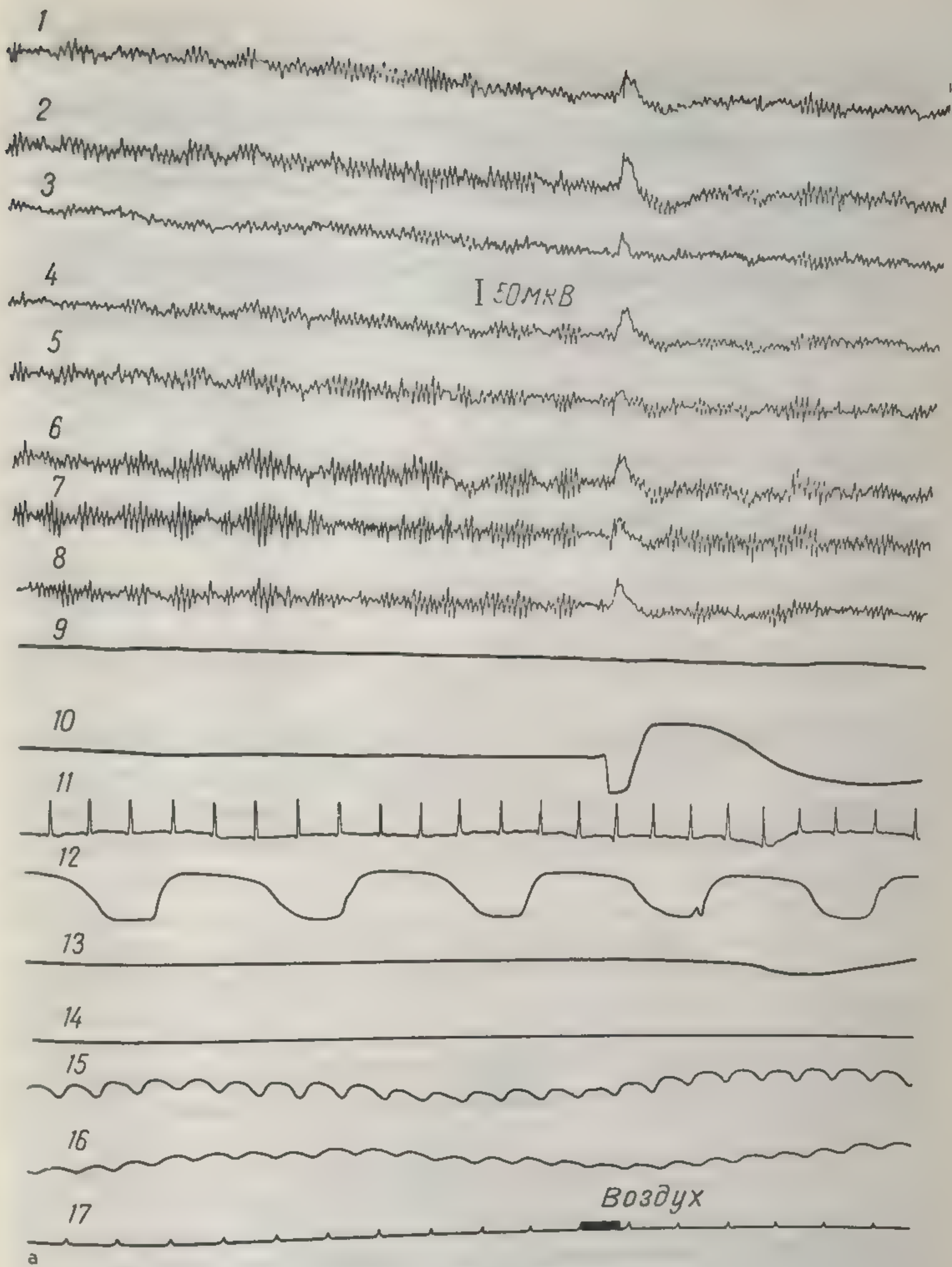


Рис. 17. Фоновая запись больного второй группы (а) и запись того же больного через час после приема фенамина (б).

1—2 — ЭЭГ лобной области; 3—4 — ЭЭГ височной области; 5—6 — ЭЭГ теменной области; 7—8 — ЭЭГ затылочной области; 10 — ЭОГ; 11 — ЭЭГ; 12 — регистрация дыхания; 13 — КГР; 15 — плетизмограмма с области виска; 16 — плетизмограмма с пальца; 17 — отметка времени (1 с) и раздражения. Каналы 9 и 14 в данной записи не использовались.



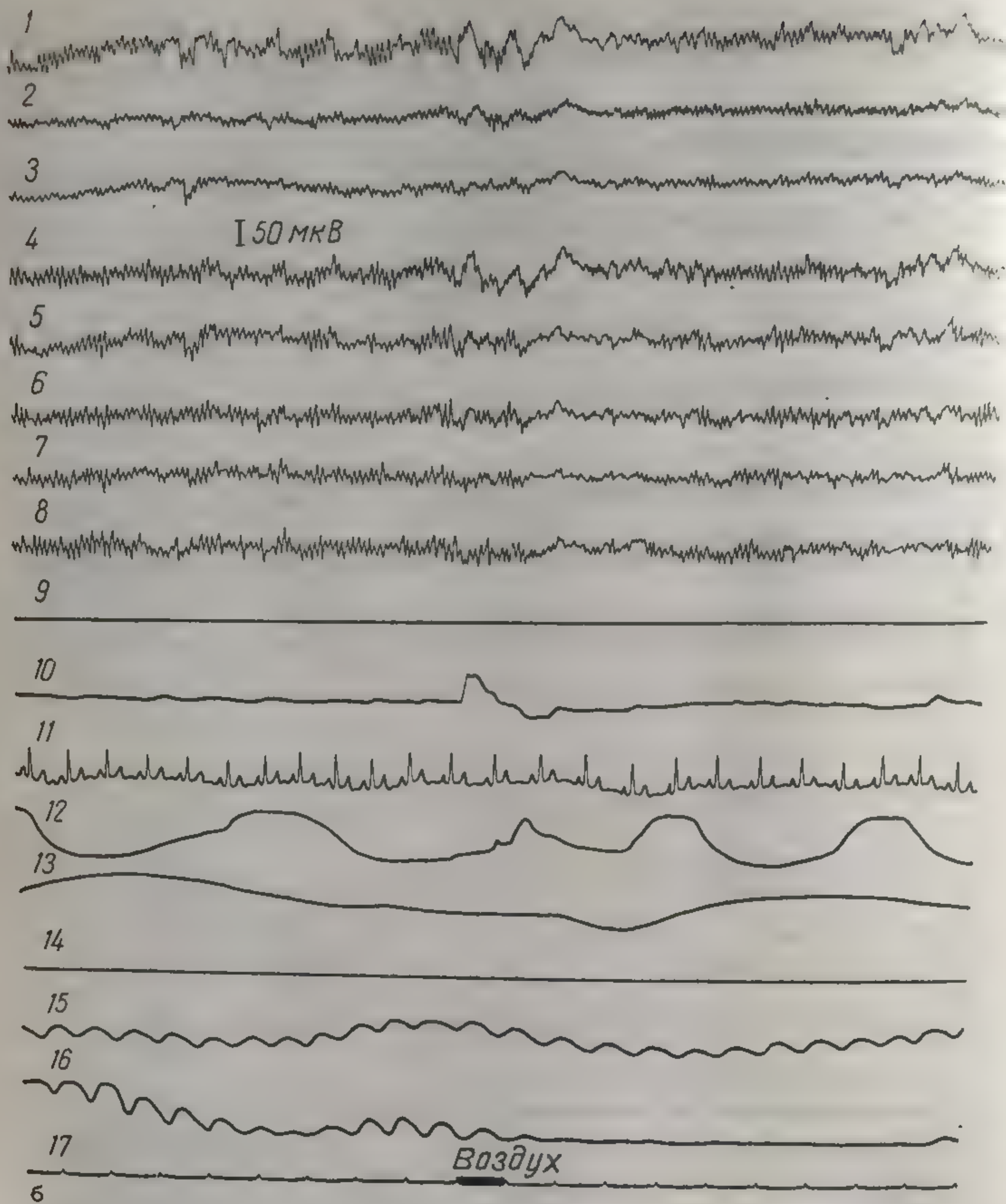


Рис. 17 (продолжение).

вегетативные, компоненты ориентировочной реакции: изменение дыхания, колебания тонуса сосудов.

Применение адреностимуляторов у 10 больных вызвало учащение колебаний на ЭЭГ. В этих случаях исчезали медленные волны, уменьшалось количество и амплитуда альфа-колебаний, появлялись отдельные острокопечные разряды и спонтанные участки десинхронизации.



В отличие от больных первой группы, у испытуемых второй группы адреналин, фенамин и пиридрол оказывали гораздо более слабое влияние на состояние вегетативной нервной системы. Это воздействие было также значительно слабее влияния этих препаратов в норме. Более того, в 10 случаях наблюдалась парадоксальная реакция со стороны вегетативных функций на введение адреностимуляторов, в частности адреналина. У этих больных регистрировалось замедление пульса (на 6—9 ударов в минуту) и частоты дыхания (на 3—5 ударов в минуту).

Характерным для больных рассматриваемой группы являлось воздействие адрепергических препаратов на ориентировочные рефлексы. У 6 больных появилась отсутствовавшая ранее ориентировочная реакция на раздражители. Хотя она и не включала в себя все характерные компоненты и была дезинтегрирована, биоэлектрический компонент (реакция десинхронизации) был отчетлив. Введение адреностимуляторов у остальных больных увеличивало силу некоторых ослабленных ранее компонентов, главным образом биоэлектрического, что выражалось большей отчетливостью реакции десинхронизации и увеличением ее длительности. В некоторых случаях на фоне действия адреналина, пиридрола и фенамина появлялись другие отсутствовавшие ранее компоненты ориентировочного рефлекса, что делало его более полноценным (рис. 17).

Эффект от применения холинергических веществ у больных этой группы был выражен не очень ярко. У 8 больных после введения карбохолина отмечалось некоторое снижение амплитуды альфа-ритма, возрастало количество частых колебаний, увеличивались участки десинхронизации. У остальных больных отчетливых изменений фоновой ЭЭГ в ответ на введение карбохолина отметить не удалось. У 5 человек появлялись небольшие спонтанные колебания КГР. У 3 больных несколько нарушался ритм дыхания. У 14 больных наблюдалось урежение пульса на 6—18 ударов в минуту, у 5 пульс участился на 10—16 ударов, и у одного частота пульса не изменилась.

Карбохолин по-разному влиял и на систему ориентировочного рефлекса у больных описываемой группы. Так, если у 10 больных наблюдалось незначительное оживление ориентировочных реакций на раздражители — усиление десинхронизации, вегетативных компонентов, особенно КГР, то у 8 больных карбохолин, наоборот, вызвал подав-



ление имевшихся у них отдельных компонентов ориентировочной реакции, что в ряде наблюдений привело к полному отсутствию видимых проявлений ориентировочного рефлекса.

Введение холинолитиков, атропина и амизила, у больных вызвало увеличение амплитуды альфа-ритма, усиление синхронизации колебаний, их замедление и появление отдельных медленных волн. Однако у 8 больных атропин вызвал прямо противоположные изменения ЭЭГ: уменьшение и увеличение количества частых колебаний, появление периодов десинхронизации. У 4 больных при введении атропина ЭЭГ заметно не изменялась. Неоднократно влиял атропин и на вегетативные функции.

У некоторых больных (12 человек) атропин вызвал свойственные его действию вегетативные сдвиги: учащение пульса, дыхания, исчезновение КГР. Но у 7 человек был получен парадоксальный эффект атропина на вегетативные функции: замедление пульса и дыхания, оживление КГР.

Таким образом, для больных второй группы было характерно наличие на ЭЭГ генерализованных медленных синхронизированных колебаний без существенных межобластных различий. Подобный характер электрической активности мозга свидетельствует о снижении тонуса восходящей активирующей системы (Л. А. Новикова, 1964; В. Е. Майорчик, 1964; Magoun, 1961, и др.).

С другой стороны, для больных с шизофреническим дефектом было типично значительное подавление, дезинтеграция ориентировочного рефлекса. На ослабление и диссоциацию ориентировочных реакций у больных с длительно текущим шизофреническим процессом и апатико-абулическим синдромом указывал Э. А. Костандов (1964) и др. В наших наблюдениях в первую очередь ослаблялся и выпадал биоэлектрический компонент ориентировочного рефлекса. Двигательные и вегетативные компоненты оставались более сохранными, но и здесь наблюдалось значительное ослабление реакций или выпадение некоторых компонентов при сохранности лишь какого-нибудь одного. И, наконец, в ряде случаев наблюдалось полное отсутствие проявлений по регистрируемым функциям ориентировочного рефлекса на свет и звук.

Как уже отмечалось, эффекторные механизмы ориентировочного рефлекса интегрируются в ретикулярной формации ствола мозга. Следовательно, значительное ос-

лабление  
руемых п  
говорит о  
энцефал  
функций  
биоэлектр  
можно ду  
ным обра  
рующей с  
тивныи  
ны и в р  
спускание  
формации

Очевидно,  
ленных к  
лений ори  
думать о  
ности сет  
нисходящ  
и ослабле  
де. Харак  
у больных  
ского пр  
дефекта.  
опустошен  
а также  
активности

Интересно  
лением и  
свет и зву  
струн воз  
вочную ре  
отсутствов  
тель вызы  
тельную р  
формирует  
ным образ  
хин, 1958)

Следовате  
ствие на с  
пергическ  
оживить о  
ся неполно  
но нормы.



лабление ориентировочного рефлекса, отсутствие регистрируемых проявлений, выпадение отдельных его компонентов говорят о значительном ослаблении реактивности мезодienceфальной ретикулярной формации и об угнетении ее функций. Так как в первую очередь ослаблялся и выпадал биоэлектрический компонент ориентировочной реакции, можно думать, что в дефектной стадии шизофрении главным образом угнетается деятельность восходящей активизирующей системы сетевидного образования. Однако вегетативные и двигательные компоненты были также ослаблены и в ряде случаев отсутствовали, что указывает на снижение функций и нисходящих систем ретикулярной формации.

Очевидно, в случаях с наличием генерализованных медленных колебаний на ЭЭГ и отсутствием видимых проявлений ориентировочного рефлекса на свет и звук можно думать о довольно распространенном подавлении деятельности сетевидного образования, включая восходящую и нисходящую системы, о снижении его тонических влияний и ослаблении реактивности на изменения во внешней среде. Характерно, что указанный тип изменений встречался у больных с наиболее длительным течением шизофренического процесса и выраженной клинической картиной дефекта. У этих больных выявлялась эмоциональная опустошенность, доходящая до эмоциональной тупости, а также отмечалось значительное снижение волевой активности.

Интересно, что у ряда больных со значительным ослаблением и неполноценностью ориентировочного рефлекса на свет и звук применение более сильного раздражителя — струи воздуха, направленной в глаз, вызывало ориентировочную реакцию и появление некоторых ее компонентов, отсутствовавших ранее. Как известно, данный раздражитель вызывает не только ориентировочную, но и оборонительную реакцию. Однако оборонительная реакция также формируется в ретикулярной формации ствола мозга, главным образом в ее адренергическом субстрате (П. К. Анохин, 1958).

Следовательно, более сильное функциональное воздействие на сетевидное образование, в частности на его адренергические структуры, способно в некоторых случаях оживить ориентировочный рефлекс, хотя и здесь он остается неполноценным, значительно ослабленным относительно нормы.



Все эти факты свидетельствуют о том, что у больных выраженным шизофреническим дефектом наблюдается значительное снижение тонуса и реактивности ретикулярной формации ствола мозга. Очевидно, это обусловлено изменением деятельности каких-то его нейрохимических механизмов. Наши исследования свидетельствуют о том, что у данной группы больных наблюдается нарушение деятельности как центральных адренергических, так и холинергических элементов. Применение аминазина, подавляющего функции адренергических структур ствола мозга, еще более усиливало сдвиги функции центральной нервной системы, характерные для исследованных больных.

Интересно сопоставить характер влияния аминазина у больных первой и второй групп. Если у больных с острым шизофреническим процессом для достижения характерных сдвигов ЭЭГ и других показателей однократная доза аминазина (50 мг) была недостаточна и требовалось 2—3-дневное введение 250—300 мг препарата, то у больных с шизофреническим дефектом 50 мг аминазина вызывали столь глубокие изменения, которые в норме возникают лишь при массивном курсе аминазинотерапии. Этот факт также свидетельствует в пользу исходного снижения функциональных возможностей адренергических структур ствола мозга у больных второй группы.

С другой стороны, введение адреностимуляторов в ряде случаев вызывало сдвиги в сторону нормализации как фоновой ЭЭГ, так и системы ориентировочного рефлекса. Однако у части больных не наблюдалось подобного эффекта при назначении адренергических препаратов, более того, видимый эффект адреностимуляторов вообще отсутствовал. Ареактивность по отношению к адренергическим веществам наблюдалась у больных с выраженным дефектным состоянием и наиболее отчетливыми изменениями фоновых показателей.

Результаты исследований с применением адреностимуляторов также говорят о снижении у больных данной группы функциональной лабильности, возбудимости адренергических структур ствола мозга. Однако в некоторых случаях химическая активация адренергического субстрата приводила к временной, частичной или почти полной нормализации исследованных функций. Эти данные свидетельствуют о том, что обнаруженные сдвиги функций центральной нервной системы у данных больных обусловлены главным образом снижением функциональных возможно-



ных адренергических элементов. В то же время оживление элементов.

Применение холинотропных препаратов у больных этой группы дало результаты, сходные с таковыми при исследовании больных первой группы. Полученные факты свидетельствуют также и об изменении функций холинергических структур мозга и иногда о патологической неадекватности реакции холинергических элементов на родственные им химические вещества.

### **Исследование больных шизофренией при обострении психотических расстройств на фоне дефицитарной симптоматики**

Наиболее характерным для больных с наличием процессуальных психотических симптомов на фоне развития шизофренического дефекта являлась дискоординация различных регистрировавшихся функций, однако индивидуальная по форме и степени в каждом случае. В фоновых ЭЭГ встречались как частые острокопечные колебания, так и участки альфа-ритма и отдельные медленные волны. В большинстве случаев фоновая ЭЭГ мало отличалась от нормальной, за исключением несколько большего полиморфизма колебаний.

Со стороны вегетативных показателей отмечалось несоответствие ряда функций. Так, при частом пульсе могло быть редкое дыхание и, наоборот, интенсивные спонтанные колебания КГР могли соответствовать спокойному состоянию других показателей и т. д. Часто наблюдалось несоответствие между общим характером ЭЭГ и состоянием двигательной и вегетативной сфер.

Наиболее значительные изменения регистрировались со стороны ориентировочного рефлекса. При этом характерной являлась дезинтеграция, расщепление целостных ориентировочных реакций в ответ на действие раздражителей. Как правило, одни компоненты были ослаблены или отсутствовали, другие — усилены. У одного и того же больного по показателям одних компонентов ориентировочный рефлекс был активирован, а по состоянию других компонентов можно было заключить, что он значительно ослаблен или даже полностью заторможен. В исследованиях этих больных особенно демонстративно было преимущество полиграфической методики регистрации биоэлектрических, вегетативных и др. показателей, так как в этих случаях по



одному — двум показателям невозможно достоверно судить о функциональном состоянии системы ориентировочного рефлекса.

При выраженной диссоциации целостного ориентировочного рефлекса тенденция к ослаблению наблюдалась в первую очередь со стороны биоэлектрического компонента. Распад системы ориентировочного рефлекса как целого выявлялся также при повторных применениях раздражителей. Угашение ориентировочной реакции по отдельным компонентам происходило крайне неравномерно: в то время как одни компоненты исчезали после 2—4-кратного применения раздражителя, другие не угашались при многократном его повторении.

У больных рассматриваемой группы наблюдалось расщепление тонического влияния сетевидного образования и его реактивности на раздражители. Так, например, при достаточно высоком активном фоне ЭЭГ биоэлектрический компонент ориентировочного рефлекса мог отсутствовать или при наличии постоянных спонтанных колебаний электрокожного сопротивления не вызывалась адекватная КГР на раздражители.

Необходимо подчеркнуть, что конкретный характер изменений отдельных компонентов ориентировочного рефлекса (ослабление, выпадение или усиление, порядок угашения компонентов и т. д.) был индивидуален.

Применение фармакологических проб в данной группе больных давало разнообразные результаты, которые зависели от фонового состояния регистрируемых функций. Так, использование аминазина подавляло усиленные компоненты ориентировочного рефлекса, приближая их к норме. Однако аминазин также снижал или полностью подавлял уже ослабленные компоненты, что приводило к еще большей диссоциации ориентировочного рефлекса. После введения 50 мг аминазина преобладало ослабление или выпадение большинства компонентов ориентировочной реакции, что приближало картину к фоновому состоянию больных второй группы. Однако в отличие от них у больных третьей группы на фоне аминазина отдельные компоненты в некоторых случаях оставались достаточно активными.

Под влиянием адрепергических препаратов некоторые компоненты ориентировочного рефлекса нормализовались, другие становились чрезмерно сильными, а отдельные оставались ослабленными, что в целом также создавало картину дезинтеграции ориентировочного рефлекса, но уже на



другом функциональном уровне, с другими силовыми соотношениями компонентов.

Холинотропные вещества вызывали эффект, сходный с их действием в первой и во второй группах больных. Карбохолин оказывал активирующее влияние на ЭЭГ, вегетативные функции, в некоторых случаях оживлял отдельные ослабленные компоненты ориентировочной реакции. Атропин так же, как в первой и во второй группах больных, часто вызывал парадоксальный эффект со стороны ЭЭГ и вегетативных показателей, оживлял биоэлектрический, кожно-гальванический и двигательный компоненты ориентировочного рефлекса. В других случаях он оказывал собственное ему действие — усиливал синхронизацию на ЭЭГ, ослабляя проявление реакций на раздражители.

Таким образом, для больных на «промежуточных стадиях» течения шизофрении характерны дискоординации двигательных, биоэлектрических и вегетативных функций и дезинтеграция, распад целостной системы ориентировочного рефлекса.

Сопоставление полученных данных с результатами исследования больных первой и второй группы позволяет думать, что у больных шизофренией третьей группы имеется дифференцированное функциональное состояние различных элементов сетевидного образования ствола мозга, когда одни из них возбуждены, другие работают нормально, а деятельность третьих в значительной степени подавлена. При этом в каждом конкретном случае различные элементы сетевидного образования падают в различном функциональном состоянии. Все это в целом создает своеобразную «функциональную мозаику» на уровне ствола мозга, что приводит к дискоординации ряда функций, дезинтеграции ориентировочного рефлекса и, вероятно, других целостных функциональных систем.

Психофармакологические пробы в этих случаях дают более пестрые результаты, это может быть объяснено тем, что воздействие «адресуется» к нейрохимическим системам в целом, в то время как нейрохимические структуры мозга находятся в различном функциональном состоянии и, следовательно, психотропное вещество попадает на неоднородный фон.

Анализ результатов действия психофармакологических проб позволяет думать, что функциональные сдвиги в области ретикулярной формации ствола мозга в значительной мере обусловлены изменением деятельности центральной



ных адренергических элементов. В то же время оживляются некоторые компоненты под влиянием карбохолина, и доксальный в отдельных случаях эффект атропина и основание подозревать и патологические сдвиги в холинергических механизмах.

Дезинтеграцию ряда функций и систем, характерную для больных шизофренией третьей группы, можно частично встретить также у больных первой и второй групп. Это, вероятно, объясняется трудностью строгого клинического разделения больных по указанной схеме. Вполне возможно, что у некоторых больных с активным шизофреническим процессом, включенных в первую группу, уже намечается частичное развитие дефекта, хотя клинически он еще плохо определяется, и, наоборот, у больных с выраженным дефектом не исключена вероятность остаточных явлений активного процесса.

#### Обсуждение результатов исследований больных с различными типами и этапами течения шизофрении

Результаты проведенных исследований указывают на наличие существенных сдвигов в нейрохимических механизмах мозга у больных шизофренией и на роль этих изменений в возникновении патологии функций центральной нервной системы.

Прежде всего обращает на себя внимание закономерное изменение функционального состояния адренергических структур мозга в связи с этапами течения шизофренического процесса. Так, в начале заболевания с наличием острой симптоматики или в период выраженного его обострения независимо от вида преобладающего синдрома наблюдается патологическое возбуждение адренергического субстрата и ствола мозга.

В первую очередь возбуждение распространяется на восходящую активирующую систему, что приводит к повышению тонуса коры и активации биотоков мозга. Адренергические элементы, участвующие в осуществлении нисходящих влияний сетевидного образования на вегетативную и двигательную сферы, как правило, также возбуждены, следствием чего является неуравновешенность вегетативных функций и двигательное беспокойство или заторможенность. Значительно повышена возбудимость и центральных адренергических элементов, принимающих



участие в интеграции эффекторных механизмов ориентировочного рефлекса.

Таким образом, возбуждение довольно широко охватывает структуры адренергического субстрата ствола мозга, в том числе входящие в состав различных функциональных систем. Клинические симптомы, наблюдавшиеся у больных первой группы с активным шизофреническим процессом — напряженность, агрессивность, беспокойство, страх, гиперреактивность, — также коррелируются с известными поведенческими проявлениями возбуждения центральных адренергических элементов.

Подавляющее воздействие на функции адренергических структур ствола мозга при помощи ампазина в значительной степени купирует обнаруженные сдвиги в функциях центральной нервной системы. Назначение больным первой группы курсового лечения препаратами, подавляющими деятельность адренергических механизмов, — ампазином и его аналогами, другими пейролептиками, инсулином в дозах, вызывающих коматозные состояния, и др. — часто выводит их из болезненного состояния.

Оценивая эти факты, следует сделать вывод, что возбуждение центральных адренергических структур играет важную роль в патогенезе острого, активного шизофренического процесса.

В стадии снижения выраженности клинического проявления шизофренического процесса при отсутствии продуктивных психопатологических расстройств и преобладании «дефекта», наоборот, обнаруживается подавление функций адренергических элементов мозга и некоторая их неполноценность. И в этих случаях больше всего нарушена деятельность структур, входящих в состав восходящей активирующей системы. Следствием этого является снижение тонуса коры, синхронизированные, медленные колебания на ЭЭГ.

Деятельность адренергических элементов нисходящих систем сетевидного образования нарушена несколько меньше, но и здесь отмечается подавление их деятельности, ареактивность и неадекватность реакции на прямое химическое возбуждение.

Значительное ослабление системы ориентировочного рефлекса, полное выпадение многих его компонентов при даже отсутствии видимых проявлений ориентировочных реакций также указывают на значительное снижение функциональных возможностей сетевидного образования.



Временное оживление ряда функциональных систем, появление и усиление компонентов ориентировочного рефлекса, значительный сдвиг в сторону нормализации регистрировавшихся функций под влиянием введения адреностимуляторов говорят о непосредственной роли снижения тонуса центральных адренергических элементов в генезе отмечавшихся у этих больных патологических отклонений.

Довольно широко распространенное поражение различных систем мозга свидетельствует о достаточно генерализованном подавлении деятельности адренергического субстрата ствола мозга при «дефектных» состояниях.

Ареактивность, вялость, безынициативность, эмоциональная опустошенность также соответствуют поведенческим изменениям, характерным для подавления деятельности адренергического субстрата ствола мозга.

У больных на «промежуточных стадиях» течения шизофрении обнаруживается крайне дифференцированное состояние адренергических структур мозга, когда одни из них возбуждены, другие функционируют относительно нормально, а третьи в различной степени подавлены.

Выявленная закономерность изменения функций адренергических механизмов мозга в связи с этапами заболевания свидетельствует о непосредственной взаимосвязи патологии адренергических структур мозга с течением шизофренического процесса. Можно думать, что в «острых» стадиях заболевания какие-то причины вызывают их патологическое возбуждение. В настоящее время известно, что хемореактивные структуры центральной нервной системы, в том числе адренергические, неоднородны по своим свойствам, обладают тонкой дифференцированностью в зависимости от их принадлежности к тем или иным функциональным системам (П. К. Анохин, 1959). Очевидно, в зависимости от их особенностей в патологическое возбуждение может вовлекаться не весь адренергический субстрат, а лишь отдельные его элементы. Однако в более тяжелых случаях шизофренического процесса уже на ранних, острых его стадиях наблюдается генерализованное возбуждение центральных адренергических образований. Это возбуждение обуславливает значительную часть патологических сдвигов электрической активности мозга, вегетативных и двигательных функций, обнаруженных нами при исследовании больных данной группы.

Патологическое возбуждение адренергических структур центральной нервной системы вследствие своей застойно-



стей и, возможно, некоторых других особенностей, постепенно приводит к истощению, падению функциональных возможностей, к «дефекту» адреналовых систем. Очевидно, этот процесс снижения функций наступает постепенно, причем происходит неравномерно, захватывая вначале одни части адренергического субстрата, а затем другие, что создает сложную функциональную структуру патологического процесса в области ствола мозга, индивидуальную по своему распространению и характеру. Вероятно, таким дифференцированным функциональным состоянием различных элементов центральной нервной системы можно объяснить наблюдающуюся у больных на промежуточных стадиях течения шизофрении дискоординацию ряда функций вегетативных систем при условии ослабления и выпадения одних из компонентов и усилении других.

Наиболее типичным являлось расщепление целостного комплекса ориентировочных реакций на раздражители, в результате чего одни компоненты могли быть усилены, другие — ослаблены, а третьи — вообще отсутствовать. При этом конкретные соотношения усиления и ослабления различных компонентов ориентировочного рефлекса были индивидуальными в каждом случае.

Применение фармакологических проб в данной группе давало разнообразные результаты, которые зависели от фонового состояния регистрировавшихся функций.

Таким образом, результаты исследования больных на промежуточных этапах течения шизофренического процесса указывают на крайне дифференцированное функциональное состояние отдельных структур ретикулярной формации ствола мозга и в первую очередь функций центральных адренергических элементов.

При некоторых формах заболевания, например при простой форме «ядерной» шизофрении, патологический процесс с самого начала развивается в плане прогрессирующего «дефекта» функций адренергических элементов, минуя стадию их возбуждения или, возможно, проходя через нее очень быстро. С другой стороны, при более благоприятном приступообразном типе течения болезни функциональные возможности центральных адренергических элементов могут сохраняться довольно долго. Это позволяет считать, что развитие достаточно генерализованного подавления деятельности адренергического субстрата ствола мозга, вероятно, определяется не только длительностью болезни, но и типом течения патологического процесса.



У больных с шизофреническим дефектом в первую очередь обращает на себя внимание снижение тонуса возбудительной активирующей системы. Однако распад ориентировочного рефлекса, его ослабление или почти полное подавление свидетельствуют о существенном ослаблении и вращении также и нисходящих влияний ретикулярной формации.

Использование психофармакологических нагрузок привело нас к выводу о снижении тонуса и возбудимости адренергических структур ретикулярной формации у больных с выраженным шизофреническим дефектом. В некоторых случаях наряду с ослаблением деятельности центральных адренергических элементов наблюдается извращение их функций, неадекватное реагирование на дополнительную активацию.

Исследования показали, что большая часть изменений деятельности центральной нервной системы, регистрировавшихся в процессе экспериментов у больных данной группы, имеет связь с нарушением функций адренергического субстрата мозга.

Исследование центральных холинергических механизмов дало менее определенные результаты. Несомненно, что у большей части больных холинергические элементы мозга или какая-то их часть находятся в измененном функциональном состоянии. Однако в наших исследованиях не выявилось закономерной динамики изменения деятельности холинергических структур мозга в связи с этапами течения шизофренического процесса. Эти факты заставляют предположить, что изменения деятельности центральных холинергических элементов не являются ведущими в патогенезе заболевания и не имеют прямой связи с течением шизофрении и сменой различных ее этапов.

Деятельность адренергических и холинергических систем мозга тесно взаимосвязана и поэтому патология одной может повлечь за собой изменения функций другой. В связи с этим возникает вопрос: какие нейрхимические механизмы мозга поражаются в первую очередь и какие вовлекаются в патологический процесс вторично? Нам кажется, что определенная закономерность сдвигов функций адренергического субстрата в зависимости от выраженности шизофренической симптоматики позволяет предположить, что ведущую роль в формировании и течении патологического процесса играют именно изменения деятельности адренергических механизмов мозга.



## Особенности функций нейрохимических систем мозга при некоторых синдромах шизофрении

В предыдущем разделе работы было показано, что дисфункция адренергических структур мозга претерпевает закономерные изменения в связи с динамикой шизофренического процесса. Этот факт рождает предположение, что патология адренергических механизмов мозга имеет непосредственную связь с патогенезом болезни.

С другой стороны, если определенные нарушения адренергических механизмов мозга и их закономерная динамика характерны для течения шизофренического процесса вообще, независимо от ведущего его синдрома, то, очевидно, существуют сдвиги в деятельности центральной нервной системы, специфичные для того или иного синдрома болезни и являющиеся основой его формирования.

Исходя из этого, нам представлялось важным изучить особенности патологии центральной нервной системы и ее нейрохимических механизмов, свойственных различным клиническим синдромам шизофренического процесса и, возможно, играющих определенную роль в их возникновении.

**Кататонический синдром.** Нами было исследовано 30 больных шизофренией с кататоническим синдромом. Шизофренический процесс у этих больных различался как по типу, так и по этапам течения, однако у всех ведущим клиническим синдромом в период обследования была двигательная заторможенность от полного ступора до явлений брадикинезии и олигокинезии. У многих наблюдались явления восковой гибкости, симптом воздушной подушки. Большинство больных были полностью мутичны, однако некоторые произносили отдельные слова. Лицо было маскообразным, застывшим, мимика почти полностью отсутствовала, взгляд фиксирован на одной точке. Тонус мышц был повышен, особенно в группах сгибателей верхних и нижних конечностей.

У 9 больных двигательная заторможенность была непостоянной. Иногда она сменялась временным возбуждением, агрессивностью. Почти все больные с глубоким ступором находились на искусственном питании, другие питались с помощью персонала.

У 23 больных выявились отчетливые, а в некоторых случаях ярко выраженные оральные автоматизмы (соса-



тельный рефлекс, хоботковый назооральный симптом (Мринеску и др.), свидетельствующие об активизации стволых автоматических рефлексов.

Состояние вегетативной нервной системы у 20 больных с кататоническим ступором указывало на преобладание симпатического тонуса (пульс 90—120 в минуту, дыхание 20—30 в минуту, повышенные цифры артериального давления, учащение пульса при рефлексе Ашнера). В некоторых случаях не было параллелизма между сдвигом различных функций. У 7 больных вегетативная дистония была выражена еще больше, однако намечалось преобладание парасимпатического тонуса.

У 15 больных на фоновой ЭЭГ отмечалось наличие частых (20—40 Гц) десинхронизированных колебаний во всех отведениях, из них у 9 ступорозных больных тахиритмы были основными колебаниями биотоков мозга. У 6 больных на ЭЭГ наряду с частыми колебаниями в затылочной области встречались участки плохо выраженного альфа-ритма. У других 3 больных частые колебания накладывались на медленные волны. У остальных больных отмечались крайне беспорядочные, разнообразные по частоте и амплитуде, дискоординированные колебания.

У больных с доминирующими частыми колебаниями на фоновой ЭЭГ отмечалось отсутствие биоэлектрической реакции на раздражители, хотя обычно регистрировался хороший кожно-гальванический рефлекс и учащение пульса и дыхания. При действии прерывистого света различной частоты у 20 больных наблюдалось очень легкое, наступающее сразу, через доли секунды при первом же применении раздражителя навязывание ритма мелькающего света, иногда отмечавшееся во всех областях мозга. Лучшее всего усваивался ритм прерывистого света затылочными областями. Как правило, происходило усвоение более частых мельканий (от 8 до 25 в секунду), в то время как при действии родких вспышек (3—4 в секунду) не было навязывания ритма или наступало усвоение ритма с удвоенной частотой (6—8 в секунду).

Таким образом, для большей части исследованных больных с кататоническим ступором было характерно наличие в электрической активности мозга большого количества частых (20—40 Гц) пикообразных колебаний. Биоэлектрическая реакция на раздражители светом и звуком при этом обычно отсутствовала, в то время как отмечалась отчетливая вегетативная реакция на раздражители в виде



учащения дыхания, кожно-гальванического рефлекса и иногда учащения пульса.

Анализ фоновой электрической активности указывает на несомненную патологию в области стволовой ретикулярной формации. Наличие у большинства больных на ЭЭГ частых пикообразных колебаний говорит об активации некоторых ее отделов. Широкий диапазон и легкость усвоения корой ритма раздражений, по мнению некоторых авторов, зависит не только от функционального состояния коры, но и отражает возбужденное состояние стволовых структур.

На фоне действия адреналина при отсутствии биоэлектрической реакции на раздражители становились еще более отчетливыми вегетативные компоненты реакции. При действии света и звука наступало более выраженное учащение пульса и дыхания.

В тех случаях, где на фоновой ЭЭГ отмечались отдельные участки альфа-ритма, они, как правило, после инъекции адреналина исчезали и заменялись более быстрыми колебаниями. Однако у больных с полиморфной разнообразной дискоординированной электрической активностью введение адреналина не изменяло характера ЭЭГ. Нам удалось установить, что после инъекции адреналина навязывание ритма мелькающего света еще более облегчалось, расширялся его диапазон и увеличивалась амплитуда усвоенных колебаний.

Таким образом, можно сказать, что при действии адреналина у больных с кататоническим ступором в основном еще более углублялись отмечавшиеся у них патологические изменения биотоков мозга.

Однократное введение 2 мл 2,5% раствора аминазина не вызывало существенных изменений в картине двигательной заторможенности у больных кататоническим ступором. Однако в некоторых случаях удавалось отметить некоторое снижение мышечного тонуса, особенно в области оральной и жевательной мускулатуры.

Несмотря на это, электрическая активность мозга при однократном введении аминазина претерпевала заметные изменения. Через 15—30 мин после инъекции препарата у больных с частыми пикообразными колебаниями на ЭЭГ появлялись альфа-волны, которые в большинстве случаев переходили в синхронизированный альфа-ритм. Острокопечные и быстрые колебания обычно исчезали. Как правило, на фоне введения аминазина полностью исчезало



или резко уменьшалось усвоение ритма мелькающего та, что, вероятно, свидетельствует в пользу его подково происхождения.

В некоторых случаях навязывание ритма при действии прерывистого раздражителя после введения аминазипина сменялось обычной реакцией десинхронизации. При курсовом лечении аминазипином чаще всего наступало клипическое улучшение, исчезновение или уменьшение двигательной заторможенности, совпадающие с исчезновением частых пикообразных колебаний, устойчивой синхронизацией и появлением альфа-ритма на ЭЭГ.

Таким образом, использование аминазипина в качестве фармакологической пробы показало, что у большинства исследованных больных с кататоническим синдромом при шизофрении адренергический субстрат сетевидного образования находится в патологическом возбуждении.

Различная степень изменений биотоков мозга, уровня симпатического тонуса и различные степени биоэлектрической и вегетативной реакции на введение адреналина и аминазипина у некоторых больных с кататоническим синдромом указывают на разный уровень и распространенность у них застойного возбуждения адренергических структур ретикулярной формации ствола мозга.

Как уже отмечалось, по мнению большинства авторов, генерализованные медленные синхронизированные колебания на корковой ЭЭГ свидетельствуют о снижении функционального уровня и подавлении деятельности адренергических элементов ствола мозга. Наблюдавшееся у больных шизофренией с кататоническим синдромом отсутствие заметной реакции на раздражители и на введение адреналина позволяет считать, что это подавление функций является достаточно стойким. Можно думать, что адренергический субстрат ретикулярной формации у этих больных истощен патологическим процессом.

Внутривенное введение всем 30 больным с кататоническим ступором амитал-натрия в комбинации с подкожным введением кофеина вызывало у них временное двигательное растормаживание.

Исчезновение нарушений мышечного тонуса, акинезии и мутизма наступало при дозах амитал-натрия, индивидуальных для каждого больного и колеблющихся в пределах от 3 мл 5% до 7 мл 10% раствора.

При медленном введении амитал-натрия приближение к оптимальной для данного ступорозного больного дозе



определялось по изменению мимики, снижению тонуса оральной и жевательной мускулатуры, исчезновению спонтанного хоботкового рефлекса, появлению глотательных движений, подергиванию век. При достижении оптимальной дозы больной открывал глаза, взгляд становился фиксированным, появлялись движения конечностей. В большинстве случаев больные разговаривали, отвечали на вопросы, хотя иногда удавалось получить лишь односложные ответы.

Психическое состояние больных во время растормаживания, ориентировка и оценка окружающей обстановки определялись формой и тяжестью шизофренического процесса. У некоторых из них выявлялись нарушения мышления, бред, галлюцинации.

Однако необходимо отметить, что при использовании амитал-натрия в комбинации с кофеином исчезал наблюдавшийся до этого у большинства ступорозных больных негативизм. Больные давали себя обследовать, исполняли инструкции.

Таким образом, амитал-натрий изменял главным образом состояние двигательной сферы ступорозных больных, нормализуя мышечный тонус, снимая явления акинезии и мутизма.

В то же время психотическая симптоматика, имевшаяся у этих больных и не проявлявшаяся из-за двигательной заторможенности и мутизма при действии амитал-натрия, сохранялась и, наоборот, выявлялась благодаря возможности контакта с больным.

Следовательно, при помощи введения амитал-натрия — вещества, оказывающего подавляющее влияние главным образом на ретикулярную формацию среднего мозга и гипоталамуса, удавалось разделять отдельные симптомы, имевшиеся у больных с кататоническим ступором. Исчезновение при действии амитал-натрия изменений в двигательной сфере — нарушений мышечного тонуса, обездвиженности, каталепсии, мутизма, оральных рефлексивности, указывает на их непосредственную связь с возбуждением стволовых структур, чувствительных к амитал-натрию.

Другие психопатологические симптомы — бред, галлюцинации, нарушения мышления — сохранялись, что указывает на их зависимость от дисфункции других отделов и структур мозга, нечувствительных к действию амитал-натрия.



В период временного снятия синдрома двигательной торможенности при помощи введения амитал-натрия и фенола на ЭЭГ больных отмечались существенные изменения. Исчезали частые пикообразные волны, появлялось урежение и синхронизация колебаний. Полиморфность, разнокалиберность волн, десинхронизация сменялись синхронизированным ритмом. Иногда это был ритм 14—18 Гц, но чаще замедление доходило до частоты альфа-ритма (8—12 Гц). В некоторых случаях нормализация биотоков мозга шла дальше и появлялась биоэлектрическая реакция на раздражители. Усвоение ритма мелькающего света при введении амитал-натрия ухудшалось или полностью исчезало.

Наблюдение за динамикой изменения биоэлектрических колебаний мозга при действии различных доз амитал-натрия позволило выявить различные фазы его влияния. При введении дозы, недостаточной для полного растормаживания, вызывающей лишь некоторое изменение мышечного тонуса на ЭЭГ, вместо исходных частых десинхронизированных потенциалов появлялась упорядоченность и некоторое замедление колебаний до частоты 18—20 Гц. При повышении дозы амитал-натрия и исчезновении акипезии и мутизма на ЭЭГ появлялся альфа-ритм, иногда с реакцией подавления на раздражители. При дальнейшем увеличении дозы и засыпании больного на ЭЭГ наряду с альфа-ритмом начинали регистрироваться медленные волны (1—4 Гц).

В литературе имеются указания на то, что барбитураты оказывают подавляющее действие в первую очередь на ретикулярную формацию среднего мозга и гипоталамус и лишь при очень высоких дозах — на высшие отделы центральной нервной системы. Нейрохимическая характеристика этого влияния до настоящего времени не совсем ясна. Однако существует мнение, что барбитураты воздействуют как на системы биогенных аминов, так и на холинергические структуры. Полученные нами результаты исследований позволяют предполагать, что за развитие нарушений мышечного тонуса и возникновение двигательной заторможенности у изучавшихся больных ответственны в основном ретикулярные структуры среднего мозга и гипоталамуса, специфически чувствительные к амитал-натрию. Растормаживающее действие барбитурата у этих больных свидетельствует о том, что определенные структуры ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамуса у них



находятся в состоянии патологического возбуждения, которое и является основным фактором в развитии акинезии и мутизма.

Результаты исследований фоновой электрической активности мозга и динамики ее изменений под влиянием фармакологических проб в сочетании с наблюдением за состоянием моторной сферы показали, что у всех 30 больных с кататоническим ступором независимо от характера общих нарушений функций центральной нервной системы имеется застойное патологическое возбуждение в области сетевидного образования среднего мозга и гипоталамуса. Это возбуждение является одним из основных звеньев в патогенезе нарушений мышечного тонуса, акинезии и мутизма, так как купирование его приводит к клиническому растормаживанию больных с одновременным изменением био-токов мозга (преимущественно двигательных зон коры) в сторону нормализации.

Несомненно, при возникновении синдрома двигательной заторможенности в патологический процесс вовлекаются все уровни как пирамидной, так и экстрапирамидной систем, начиная с соответствующих отделов коры и кончая мотонейронами спинного мозга. Однако нормализация деятельности этих систем при фармакологическом воздействии на ретикулярную формацию среднего мозга позволяет предположить, что застойное возбуждение сетевидного образования среднего мозга является ведущим, организующим фактором в возникновении описываемой патологии всех уровней двигательной сферы.

Индивидуальность растормаживающих доз амитал-патрия указывает на то, что уровень возбуждения сетевидного образования среднего мозга у больных различен.

Изучение электрической активности мозга и результатов применения адреналина и аминазина показало, что у большинства больных с кататоническим ступором (у 20 из 30) имеется выраженное в разной степени инертное возбуждение адренергических структур центральной нервной системы. Возбуждение адренергического субстрата ствола мозга, очевидно, не является непосредственной причиной развития двигательной заторможенности, хотя и адренергические элементы вовлечены в патологическое возбуждение, обуславливающее формирование акинезии. С учетом результатов исследований, изложенных в предыдущем разделе, можно предполагать, что эти больные находились в стадии острого и подострого шизофренического процесса.



Однако несмотря на то, что в патогенезе двигательной заторможенности основную роль играет изменение функционального состояния определенных структур мозга с различной нейрохимической характеристикой, следует считать, что эти изменения вторичны, а начальным звеном — «пейсмейкером» патологического процесса являются сдвиги в деятельности и метаболизме катехоламинных систем центральной нервной системы.

Можно думать, что независимо от начального пути и пункта распространения патологического процесса, его нейрохимической характеристики на каком-то этапе развивается стойкое изменение функционального состояния определенных структур ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамуса, которое и является одной из основных и непосредственных причин развития синдрома двигательной заторможенности.

В то же время патологическое состояние других нейрохимических структур и областей центральной нервной системы, очевидно, определяет другие стороны клинической картины ступора: наличие бреда, галлюцинаций, нарушений мышления, негативизма и т. д.

Возможно, именно поэтому фармакологическое воздействие на адренергический субстрат при курсовом лечении аминазином часто приводит к обратному развитию патологического процесса, нормализации деятельности подкорковых образований и корково-подкорковых связей.

**Галлюцинаторно-параноидный синдром.** В соответствии с результатами предыдущих исследований при изучении особенностей нейрохимических процессов мозга у больных с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении основное внимание было уделено адренергическим механизмам мозга. Но при исследовании этой группы больных, учитывая некоторые литературные сведения (Wooley, 1960, 1963), мы проводили также анализ функционального состояния и центральных серотонинергических элементов.

Было исследовано 35 больных галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении в возрасте от 18 до 42 лет. Длительность заболевания у больных этой группы колебалась от 1 года до 10 лет. У части больных шизофренический процесс протекал приступообразно (25 человек), у других больных — непрерывно, с нарастающим психическими изменениями и сменой синдромов.

У больных этой группы при обследовании имели место различные варианты галлюцинаторно-параноидного син-

дрома при  
и психиче  
точной ак

Иссле  
описанной  
раздражит  
были про  
15 здоров

У изу  
типа фоно  
этапам те  
на фоново  
низпровав  
50 Гц) пи  
ции были  
сигнальны  
пуса, част  
больных б  
те, а иног  
временно  
во; движе  
периодиче  
вы. У час  
несколько  
ей встреча  
коамплиту  
стоянные  
лей, но он

У 19 б  
мечалась  
торых из  
ческой акт  
но равны  
плетизмог

У 8 бо  
стрировал  
ми медлен  
постоянно  
мы, а так

Иногда  
функций н  
например,  
пульс и, н  
го т



дрома при шизофрении на стадии развитого заболевания и психическая симптоматика свидетельствовала о достаточной активности шизофренического процесса.

Исследование данной группы больных проводилось по описанной выше методике с использованием словесных раздражителей. Для контроля результатов экспериментов были проведены исследования по аналогичной методике 15 здоровых испытуемых.

У изучавшихся больных в основном встречались два типа фоновых записей ЭЭГ, соответствующих различным этапам течения шизофренического процесса. У 16 человек на фоновой ЭЭГ преобладала генерализованная десинхронизированная активность, состоящая из частых (20—50 Гц) низкоамплитудных колебаний. Вегетативные функции были очень лабильны: наблюдались постоянные межсигнальные КГР, спонтанные колебания сосудистого тонуса, частый пульс (70—90 ударов в минуту). Дыхание больных было крайне неравномерным по глубине и частоте, а иногда с большими задержками (до 30—40 с). Одновременно наблюдалось некоторое двигательное беспокойство: движения глазных яблок, общее мышечное напряжение, периодические ритмические колебания тонуса мышц головы. У части больных указанные явления были выражены несколько слабее. У них на ЭЭГ наряду с десинхронизацией встречались участки альфа-ритма, по форме обычно низкоамплитудного и остроконечного. Отмечались также постоянные спонтанные колебания вегетативных показателей, но они не доходили до описанной выше степени.

У 19 больных со вторым типом фоновых записей отмечалась дискоординация различных показателей. У некоторых из них наблюдалась десинхронизация биоэлектрической активности мозга. Этому соответствовали совершенно ровные, без каких-либо колебаний записи КГР, плетизмограммы и двигательных функций.

У 8 больных со вторым типом изменений на ЭЭГ регистрировался синхронизированный альфа-ритм с отдельными медленными колебаниями и при этом наблюдались постоянные спонтанные колебания КГР и плетизмограммы, а также форсированное нерегулярное дыхание.

Иногда эти диссоциации и некоторая извращенность функций наблюдались и внутри однородных систем. Так, например, при частом дыхании регистрировался редкий пульс и, наоборот, при постоянных колебаниях сосудистого тонуса — спокойная кривая КГР и т. д.



Для ЭЭГ больных этой группы была характерна ритмичная электрических биопотенциалов. На одних и тех же участках кривой встречались разнокалиберные по частоте и амплитуде нерегулярные колебания. Соотношения между волновыми характеристиками биотоков различных областей мозга были нарушены. Так, например, регистрировалась более высокая амплитуда и лучшая регулярность альфа-ритма в лобных отделах по сравнению с затылочными.

Нетрудно заметить, что по характеру фоновых показателей эти два типа соответствуют группам больных предыдущего раздела — больным с острым психотическим процессом и больным на промежуточных этапах течения заболевания.

Характер ориентировочных реакций на звук у исследованных больных в большей мере зависел от фонового состояния регистрировавшихся функций. У 15 больных при использовании звука отмечался отчетливый, в некоторых случаях сильнее, чем в норме, ориентировочный рефлекс с десинхронизацией электрической активности мозга (в тех случаях, где на фоновой ЭЭГ имелись синхронизированные колебания), с общей двигательной реакцией или движением глазных яблок, ритмическими сокращениями мышц головы, кожно-гальваническим рефлексом, сужением сосудов пальца и изменением частоты пульса и ритма дыхания.

Не всегда сдвиги всех этих функций были выражены одинаково. Одни компоненты могли быть чрезвычайно сильными (чаще вегетативные), другие несколько ослабленными. Однако, как правило, в ориентировочной реакции имели место те или другие показатели биоэлектрического, двигательного и вегетативного компонентов (рис. 18, а).

У большинства больных наблюдалась дискоординация ряда функций как в фоновых записях, так и в реакциях на звуковой раздражитель. Если регистрация одних показателей, казалось, свидетельствует о возбужденном состоянии ряда стволовых образований, то изменение других у того же больного указывало на снижение тонуса и возбудимости определенных структур ствола мозга, ведающих их регуляцией. Эти соотношения были крайне разнообразны и по состоянию различных систем, и по степени выраженности изменений, индивидуальны для каждого больного.

При предъявлении исследованному больному «индифферентных» слов, не имеющих для них связи с каким-либо



Рис. 18

а — реакция на звуковой раздражитель; 1—2 — ЭЭГ; 3—4 — реакция на звуковой раздражитель; 5—6 — реакция на звуковой раздражитель; 7—8 — реакция на звуковой раздражитель; 9—10 — реакция на звуковой раздражитель; 11—12 — реакция на звуковой раздражитель; 13 — реакция на звуковой раздражитель.

эмоционально-ориентировочные выраженные телесные реакции.



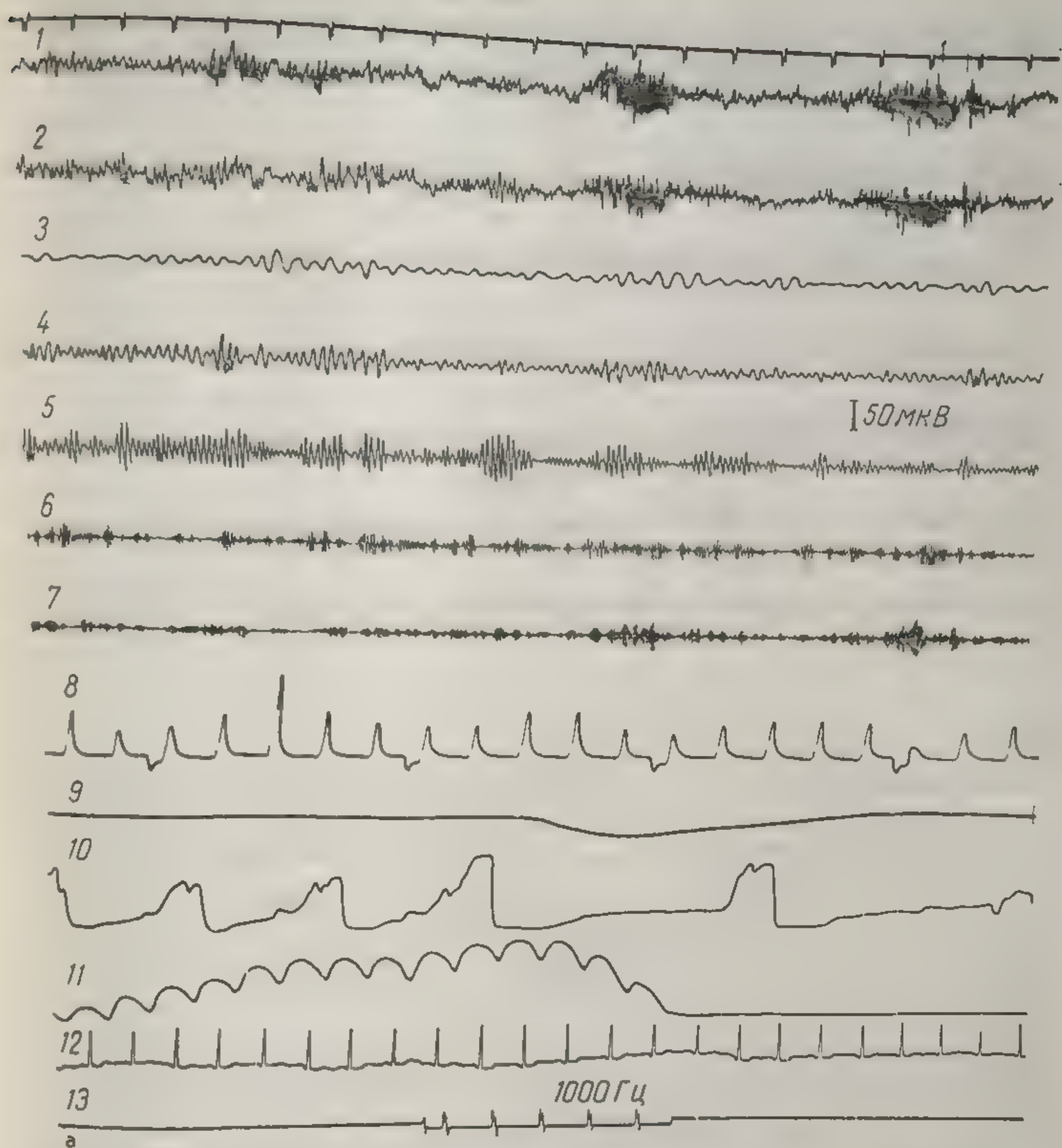


Рис. 18. Полиграммы больного К. с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении.

а — реакции на звук; б — реакции на «индифферентное» слово; в — реакция на «ситуационное слово»; г — реакция на «бредовое» слово.  
1—2 — ЭЭГ; 3—8 — анализ второго канала; 9 — КГР; 10 — регистрация дыхания; 11 — плетизмограмма с пальца; 12 — ЭКГ; 13 — отметка раздражения.

эмоциональными переживаниями, у них появлялся ориентировочный рефлекс, как правило, значительно слабее выраженный, чем при использовании звукового раздражителя. У здоровых испытуемых «индифферентные» слова, наоборот, обычно вызывали более яркую ориентировоч-



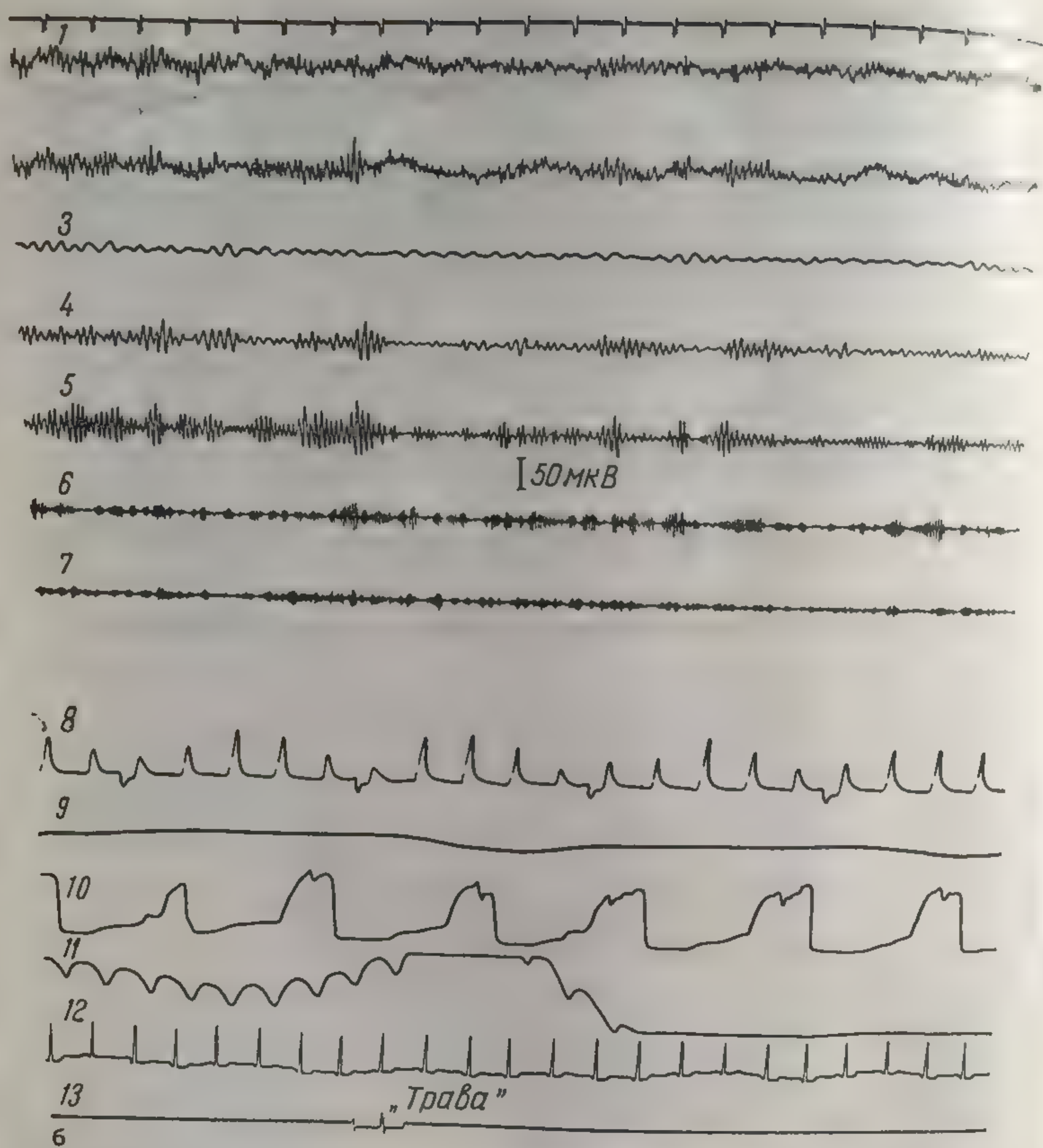


Рис. 18 (продолжение).

ную реакцию, чем звук. Необходимо подчеркнуть, что ослабление ориентировочного рефлекса на «индифферентные» слова отмечалось у всех больных независимо от принадлежности по фоновым характеристикам к той или иной стадии заболевания.

Отчетливая реакция десинхронизации корковых биопотенциалов в ответ на использование «индифферентного» слова регистрировалась лишь у 5 больных. У 14 больных активация биотоков мозга на первое применение слова



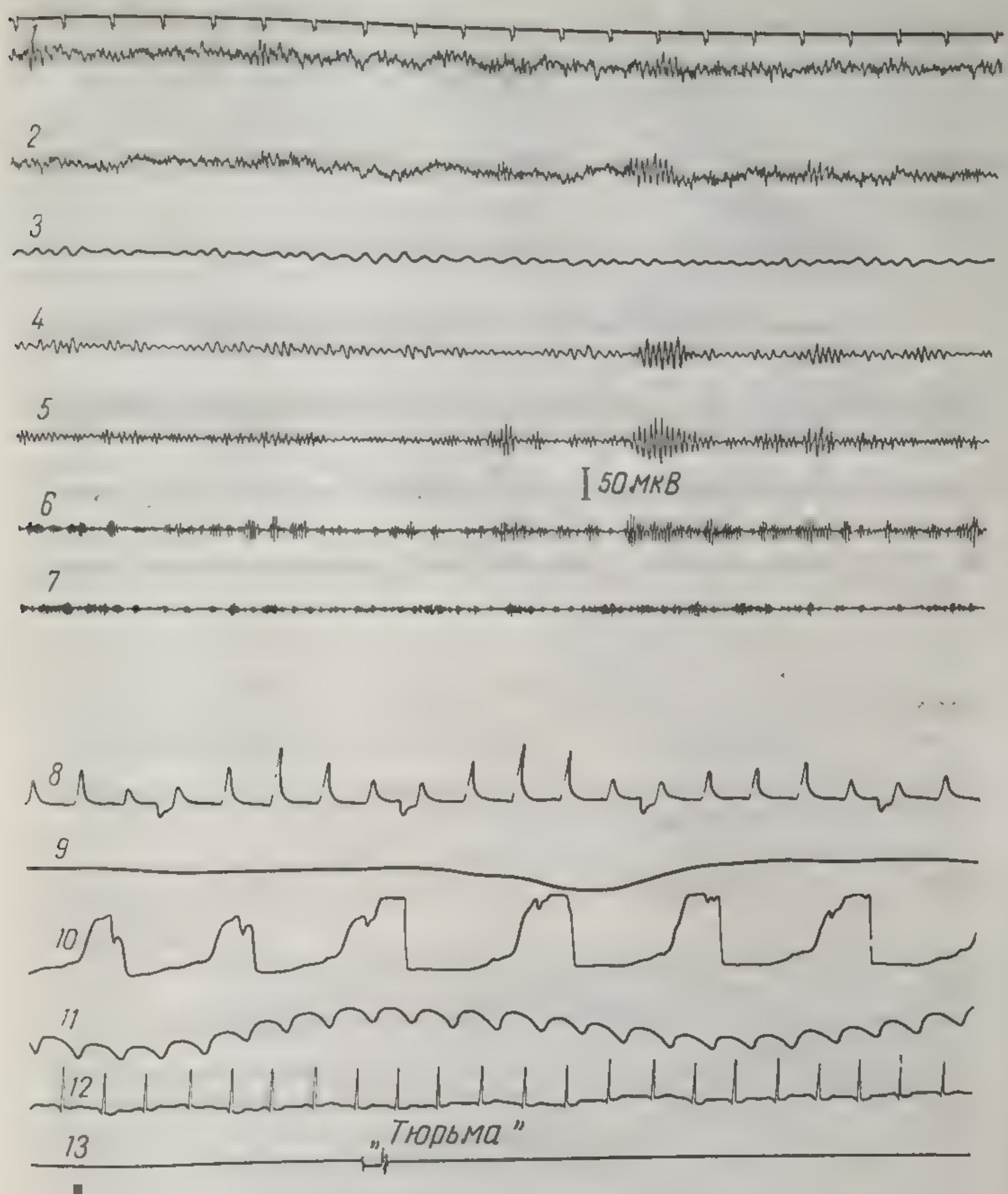


Рис. 18 (продолжение).

была чрезвычайно слабой и малоотчетливой, а у 16 — полностью отсутствовала. Отмечалась также заметная бедность вегетативных реакций у больных по сравнению со здоровыми испытуемыми. Чаще всего имела место КГР, но она также была выражена слабее, чем при применении звука. Значительно реже наблюдались реакции со стороны дыхания и сосудов. Они были слабее не только по сравнению с показателями в контрольной группе, но и с реак-



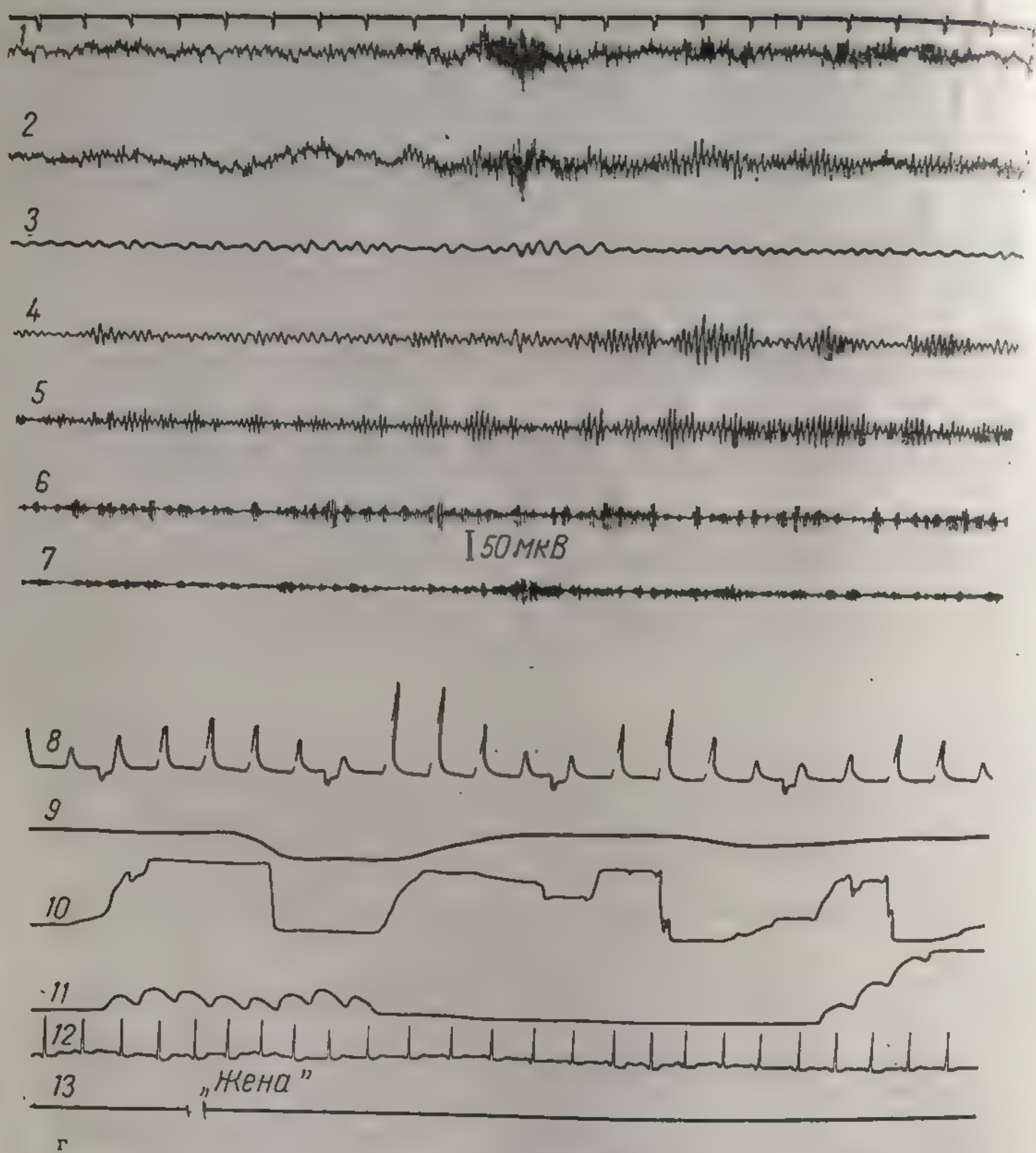


Рис. 18 (продолжение).

циями, полученными у тех же больных при использовании звукового раздражителя.

Двигательный компонент ориентировочного рефлекса на «индифферентные» слова регистрировался очень редко. Лишь у 5 больных отмечалось движение глаз и небольшое мышечное напряжение.

Таким образом, независимо от общего типа фонового состояния изучавшихся показателей, от сохранности ориентировочного рефлекса и отдельных его компонентов у больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным



синдромом ориентировочные реакции на «индифферентные» слова были ослаблены (рис. 18, б).

При повторном предъявлении различных «индифферентных» слов в большинстве случаев отмечалось угашение реакции. У 13 больных оно развивалось довольно быстро — уже на 3—8-м слове, а у 17 больных угашение ориентировочной реакции требовало многократных повторений слов (20—30), но и в этих случаях отдельные слабые компоненты продолжали присутствовать.

У здоровых испытуемых применение эмоционально значимых слов на фоне угашения реакции на «индифферентные» слова вызывает, как правило, значительное оживление ориентировочного рефлекса.

У исследовавшихся же больных шизофренией, несмотря на наличие у некоторых из них аффективной напряженности и постоянных спонтанных колебаний вегетативных, двигательных и биоэлектрических показателей, применение «ситуационных» слов после угашения ориентировочного рефлекса на «индифферентные» слова в большинстве случаев не вызывало значительного оживления реакции. В тех же исследованиях, где применение «ситуационных» слов все же вызывало некоторое оживление реакции, как правило, выявлялось, что в ней участвовали не все компоненты, которые до этого регистрировались при применении звука и «индифферентных» слов (рис. 18, в).

На ослабление ориентировочной реакции на «ситуационные» слова у больных параноидной формой шизофрении указывает также Т. П. Исакова (1965). Необходимо подчеркнуть, что оживление реакций на «ситуационные» слова было очень слабым или отсутствовало и у больных с хорошей или даже с повышенной реактивностью на первое применение звукового раздражителя.

Предъявление больным после угашения ориентировочной реакции на «индифферентные» слова слов, имеющих непосредственную смысловую связь с их бредовой концепцией, как правило, вызывало отчетливые реакции. Однако они были неоднородными.

У 14 больных в ответ на применение «бредовых» слов отмечалась отчетливая, иногда бурная, реакция, в которой участвовали как биоэлектрический, так и вегетативный и двигательный компоненты (рис. 18, г). У 18 больных «бредовые» слова вызывали более слабую реакцию, иногда состоящую из 2—3 компонентов. Необходимо отметить, что



это были больные со сниженной реактивностью при фонических исследованиях с индифферентными раздражителями в ориентировочных реакциях у которых выпадали отдельные компоненты. При сравнении результатов различных исследований одного и того же больного реакции на «бредовые» слова не были слабыми в сравнении с реакциями на другие раздражители.

Характерной чертой реакции на «бредовые» слова даже при выпадении ряда ее компонентов являлось наличие активации биоэлектрических потенциалов мозга. После предъявления «бредового» слова отмечалось оживление ориентировочного рефлекса на 1—2 следующих за ним «индифферентных» слова (реакции на которые были угашены).

У 3 больных предъявление «бредового» слова после угашения ориентировочного рефлекса на «индифферентные» слова не вызывало заметной реакции. Однако у больных с отсутствием или слабостью реакций на «бредовое» слово, как правило, также отмечалось оживление ориентировочного рефлекса на следующее за ним «индифферентное» слово.

Таким образом, при изучении особенностей ориентировочных реакций на слова различного смыслового значения у больных психозами с галлюцинаторно-параноидным синдромом были обнаружены существенные нарушения. При предъявлении больным «индифферентных» словесных раздражителей в большинстве случаев отмечалось значительное ослабление ориентировочных реакций по сравнению с реакцией здоровых лиц. Оно проявлялось как за счет вегетативных, так и двигательных компонентов.

Ориентировочный рефлекс на «индифферентные» слова, как правило, у одного и того же больного был слабее рефлекса на звук. Этот факт свидетельствует о том, что причиной слабой реакции на «индифферентные» слова является не только снижение реактивности сетевидного образования, но и распад системы ориентировочного рефлекса вообще.

Возникновение целостных многокомпонентных ориентировочных реакций на «индифферентные» слова является результатом коркового анализа смыслового значения слова и возникновения вследствие этого кортикофугальных влияний на ретикулярную формацию ствола мозга, где интегрированы пусковые механизмы ориентировочного рефлекса (Е. Н. Соколов, 1959).

Сло  
акций  
но объ  
разова  
Действ  
звук по  
сетевид  
го рефл  
ных «ин  
дезинте  
möglichst  
зовалис  
реактив  
ностью  
слабый  
Эти  
фактори  
уровне  
ослаблен  
ные» сло  
Таким  
больных  
тико-фуга  
В лите  
ных псих  
(Т. П. Ис  
кругов (Э  
ной нервн  
ся основн  
различных  
системы: г  
нального с  
ре будет за  
сации к ре  
Мы уже  
о роли лим  
пальных ре  
ставлениям,  
полноценны  
лизуются в  
сти, в гиппо  
1961; Рарез,  
структуры па  
условных свя  
14 Анохина И. П.



Следовательно, недостаточность ориентировочных реакций на «индифферентные» слова у наших больных можно объяснить или снижением реактивности сетевидного образования, или же слабостью кортико-фугальных влияний. Действительно, изучение ориентировочных реакций на звук показало ослабление функциональных возможностей сетевидного образования и дезинтеграцию ориентировочного рефлекса как единой системы. Однако у этих же больных «индифферентные» слова вызывали еще более слабую дезинтегрированную реакцию, т. е. даже ослабленные возможности сетевидного образования полностью не использовались. Более того, у больных с достаточно сохранной реактивностью ретикулярной формации, с гиперреактивностью «индифферентные» слова также вызывали очень слабый ориентировочный рефлекс.

Эти факты свидетельствуют о том, что нарушение эффекторных механизмов ориентировочного рефлекса на уровне ствола мозга не является единственной причиной ослабления ориентировочных реакций на «индифферентные» слова.

Таким образом, можно прийти к выводу, что у этих больных наблюдалась недостаточность активирующих кортико-фугальных влияний на сетевидное образование.

В литературе имеются указания на нарушение у больных психозом корково-подкорковых взаимоотношений (Т. П. Исакова, 1965) и функций кортико-ретикулярных кругов (Э. А. Костандов, 1964). Известно, что в центральной нервной системе имеется область, где концентрируются основные пути, идущие к сетевидному образованию от различных частей коры, — это структуры лимбической системы: гиппокамп и перегородка. Очевидно, от функционального состояния этих отделов мозга в значительной мере будет зависеть характер нисходящей корковой импульсации к ретикулярной формации.

Мы уже останавливались на литературных сведениях о роли лимбической системы в формировании эмоциональных реакций и переживаний. По современным представлениям, интеграция эмоций и пусковые механизмы полноценных реакций на эмоциональное воздействие локализованы в структурах лимбической системы и, в частности, в гиппокампе (Brady, 1958, 1963; Olds, 1958; Magoun, 1961; Papez, 1962; Nauta, 1963). При этом установлено, что структуры палеокортекса принимают участие в замыкании условных связей, особенно на раздражители, имеющие



аффективную окраску (И. С. Беритов, 1961; Brady, 1961). Следовательно, использование «ситуационных» слов, связанных с психотравмирующей ситуацией, изучение характера реакции на них дают возможность исследования функционального состояния структур палеокортекса.

Предъявлявшиеся больным «ситуационные» слова, входившие в комплекс условных связей, отражающих конфликтную ситуацию, должны вызывать активацию некоторых структур лимбической системы. Именно возбуждением образований палеокортекса и вследствие этого дополнительной активацией сетевидного образования можно объяснить наблюдавшееся в норме значительное оживление ориентировочного рефлекса на «ситуационные» слова при условии предварительного его угашения на «индифферентные».

У исследованных нами больных, в отличие от здоровых лиц, наблюдалось отсутствие или значительная слабость реакций на слова, связанные с тяжелой конфликтной ситуацией. Следовательно, применение на фоне угашения реакций на «индифферентные» словесные раздражители слов, условнорефлекторно связанных с трудными, чрезвычайными обстоятельствами, не ведет к дополнительной активации сетевидного образования или же вызывает ее в очень слабой степени.

Исследования показали в большинстве случаев достаточную сохранность эффлекторных механизмов ориентировочного рефлекса на уровне сетевидного образования. Наряду с этим наблюдения указывали на значительную активацию неспецифической системы ствола мозга. Исходя из этого, можно предположить, что отсутствие адекватной реакции на «ситуационные» раздражители у наблюдавшихся больных обусловлено несостоятельностью лимбических структур. При снижении возбудимости некоторых структур лимбической системы «ситуационные» слова, активируя корково-палеокортикальные условные связи, не вызывают достаточного возбуждения в образованиях лимбической системы, что в свою очередь ведет к слабости импульсации в сетевидное образование и отсутствию адекватной реакции на эмоциональнозначимый раздражитель.

Изложенные выше факты позволяют заключить, что у больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом наблюдается значительное нарушение функций некоторых образований лимбической системы, в том числе, очевидно, изменение деятельности гиппокампа.



С другой стороны, предъявление больным слов, связанных с их бредовой системой, «бредовых» слов, на фоне угашения ориентировочных реакций на «индифферентные» в большинстве случаев вызывало отчетливую, иногда очень яркую реакцию.

При параноидном синдроме, как известно, имеется сформировавшаяся патодинамическая структура бреда — комплекс избирательных, взаимосвязанных между собой возбужденных первых элементов и связей на различных этапах центральной нервной системы: коры, палеокортекса и подкорковых образований. Предъявление больному слова, связанного с бредовой структурой, вызывает возбуждение всех этажей этой системы, что, очевидно, является причиной возникновения реакции.

Несмотря на то, что, по данным предыдущих исследований, кортико-ретикулярное влияние и возбудимость образований палеокортекса у больных с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении нарушены, при использовании «бредовых» слов эти системы функционируют в достаточной степени активно.

Это еще раз подчеркивает дифференцированное состояние не только различных отделов мозга, но и различных его функциональных систем. Так, первые элементы различных этажей центральной нервной системы, включенные в одну функциональную систему, могут быть возбуждены, чрезмерно активированы, в то время как другие элементы этих же структур мозга, входящие в другие функциональные системы, могут быть подавлены и заторможены.

Растормаживание ориентировочных реакций на «индифферентные» слова, следующие за «бредовыми», свидетельствует о значительном воздействии бредовой патодинамической структуры на функции центральной нервной системы. Активация этой патологической структуры вызывает повышение возбудимости и других функциональных систем, не имеющих прямой связи с механизмами формирования психопатологических состояний. Другими словами, патодинамическая структура бреда не только является продуктом болезненного процесса и причиной патологического синдрома, но она в значительной мере воздействует на функции всей центральной нервной системы. Изменение функционального состояния бредовой патодинамической структуры ведет также к изменению состояния других систем мозга.



Слабость и дезинтеграцию реакций на «бредовые» ва у части больных можно объяснить истощением, «де-том» ряда нервных элементов, входящих в патодинамскую структуру. В то же время оживление реакции, последующее «индифферентное» слово свидетельствует, том, что словесное воздействие на систему условных с-зей патодинамической структуры если не привело к посредовательному возбуждению всех ее уровней, то все же повысило тонус ретикулярной формации ствола мозга, что вызвало растормаживание угашенной реакции.

Особый интерес представляет вопрос о нейрохимических механизмах описанных нарушений функций центральной нервной системы. Какие нейрохимические процессы участвуют в образовании бредовой патодинамической структуры? Какова роль нарушений адренергических функций мозга в формировании описанной патологии центральной нервной системы? Выяснению этих вопросов посвящены исследования с применением психофармакологических препаратов.

Использовавшиеся нами адреностимулирующие препараты (фенамин, фенатин и пиридрол) обладают сходным механизмом центрального влияния, поэтому мы сочли возможным обобщить результаты их действия.

Как правило, после введения этих веществ у больных параноидной шизофренией отмечалась активация биоэлектрических колебаний мозга. В зависимости от характера фоновой ЭЭГ это выражалось усилением и дальнейшей генерализацией десинхронизации, исчезновением альфа- и тета-волн или уменьшением количества альфа-колебаний и увеличением участков с частой активностью.

В некоторых случаях, преимущественно под влиянием фенатина, наблюдалось повышение амплитуды альфа-волн, что, по мнению электрофизиологов, также является признаком повышения активации биотоков мозга (В. Э. Майорчик, 1964, и др.). В пользу этого заключения свидетельствует также возрастание у больных после введения адреностимуляторов участков ЭЭГ с десинхронизованными колебаниями и усиление реакции биотоков мозга на раздражители. У больных с дизритмией электрических колебаний, с отсутствием правильных соотношений между волновыми характеристиками различных областей мозга под влиянием центральных адреностимуляторов эти отклонения еще более подчеркивались, что приводило к глубокой дискоординации и дизритмии биотоков мозга.

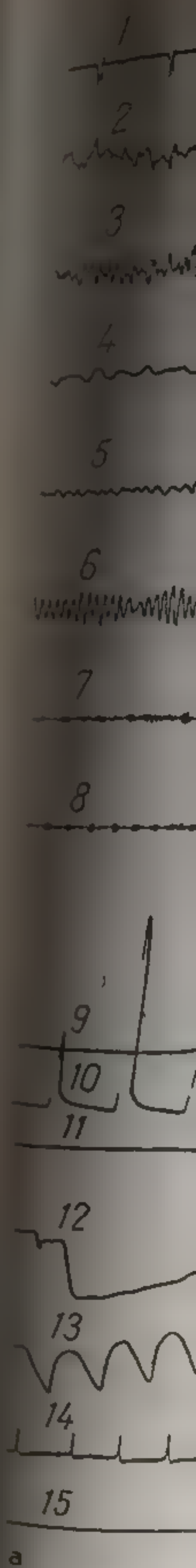


Рис. 19. Формой

1 — отметка КГР; 12 —

У 22  
пряжения  
скин



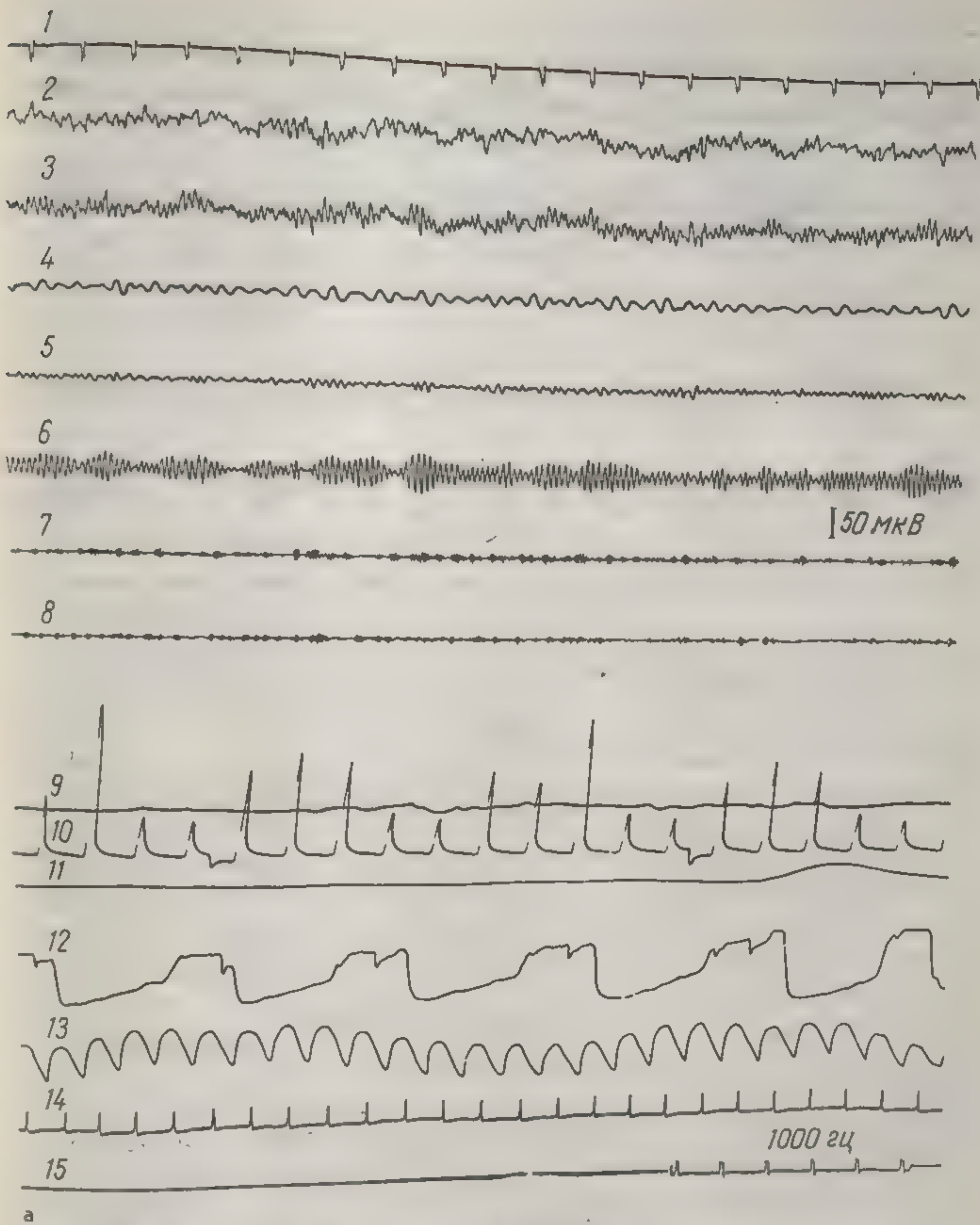


Рис. 19. Фоновая запись больного Б. с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении (а); запись того же больного через час после введения фенамина (б).

1 — отметка времени; 2—3 — ЭЭГ; 4—10 — анализ третьего канала; 11 — КГР; 12 — регистрация дыхания; 13 — плетизмограмма; 14 — ЭКГ; 15 — отметка раздражения.

У 22 больных наблюдалось повышение мышечного напряжения. У 8 из них появились или усилились ритмические сокращения мышц головы, иногда появлялось общее двигательное беспокойство.



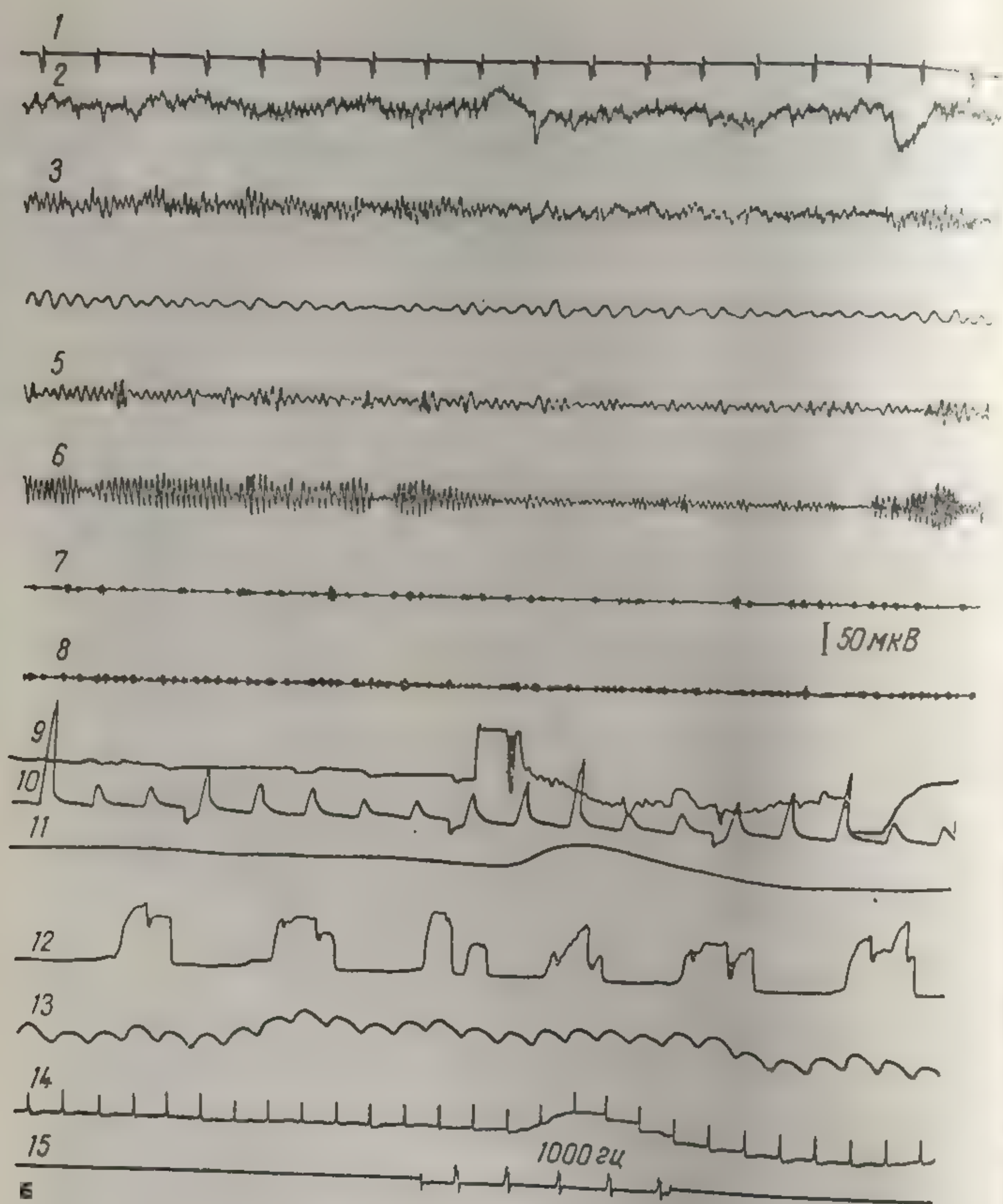


Рис. 19 (продолжение).

Как правило, при наличии межсигнальных КГР в фоновых записях после введения адреностимулирующих препаратов количество их увеличивалось. При отсутствии на фоновой записи межсигнальных КГР они, как правило, появлялись после введения фенамина или пиридрола.

На фоне действия центральных адреностимуляторов регистрировалось учащение сердечных ударов на 4—12 в

минуту,  
случаях  
тонуса с  
мин и п  
повышен

Введе  
ло, изме  
вой и сл  
личение  
ков мозг  
двигател  
(рис. 19)

У 6  
рефлекса  
влиянием  
нительны  
личные в

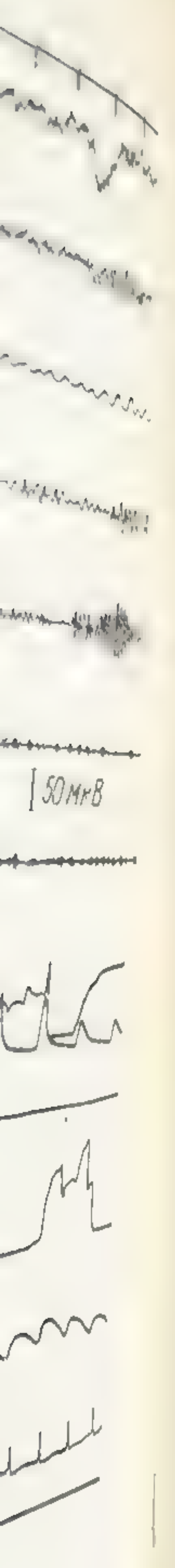
Необх  
рону акт  
отношени  
ные», «с  
фоновых  
подчерки  
ния реак  
нием адр  
чительно  
слова, а с  
раздражи  
относител

У 20  
пиридрол  
угашения  
ные» слов  
ящую из  
понентов.

У 12 и  
паратов «  
реакции,  
них предт  
вызывало  
шихся по

Как пр  
ществ  
сигн





минуту, усиление неравномерности дыхания. В некоторых случаях отмечалось уменьшение колебаний сосудистого тонуса с уменьшением амплитуды пульсовых волн. Фенамин и пиридрол примерно в половине наблюдений вызвали повышение артериального давления на 10—15 мм рт. ст.

Введение центральных адрепостимуляторов, как правило, изменяло ориентировочные реакции больных на звуковую и словесные раздражители. В основном это было увеличение глубины и длительности десинхронизации биотоков мозга и иногда возрастание силы вегетативных и двигательных компонентов ориентировочного рефлекса (рис. 19).

У 6 больных с неполноценностью ориентировочного рефлекса, с выпадением различных его компонентов под влиянием адренергических препаратов появились дополнительные компоненты ориентировочного рефлекса, различные в каждом конкретном случае.

Необходимо отметить, что на фоне общего сдвига в сторону активации ряда показателей и усиления реакции соотношение характера реагирования на звук, «индифферентные», «ситуационные» и «бредовые» слова, выявленное в фоновых исследованиях, сохранялось и даже еще более подчеркивалось. Так, у больных на фоне общего повышения реактивности центральной нервной системы под влиянием адреностимуляторов реакция на звук оставалась значительно лучше выраженной, чем на «индифферентные» слова, а оживление реакций на «ситуационные» словесные раздражители отсутствовало или еще более ослаблялось относительно фоновых записей.

У 20 больных после введения фенамина, фенатина или пиридрола предъявление «ситуационного» слова на фоне угашения ориентировочного рефлекса на «индифферентные» слова вызывало чрезвычайно слабую реакцию, состоящую из одного — двух, как правило, вегетативных компонентов.

У 12 испытуемых после введения адренергических препаратов «ситуационные» слова вообще не вызвали видимой реакции, хотя в фоновых исследованиях у некоторых из них предъявление эмоциональнозначимых раздражителей вызывало достаточно отчетливые колебания регистрировавшихся показателей.

Как правило, после применения адренергических веществ ослаблялся или полностью исчезал биоэлектрический компонент реакции на «ситуационные» слова, в то



время как небольшие колебания вегетативных функций удавалось иногда отметить.

Введение веществ, стимулирующих адренергическую структуру ствола мозга, в большинстве случаев усиливало реакции на слова, адресованные к бредовой системе больного. После угашения ориентировочного рефлекса на «индифферентные» слова применение «бредовых» слов вызывало значительное оживление реакций в виде появления десинхронизации биотоков мозга, вегетативных и двигательных компонентов.

На фоне действия адреностимуляторов не только усиливались реакции отдельных показателей на «бредовые» словесные раздражители, но и появлялись компоненты, отсутствовавшие при предъявлении тех же слов в фоновых исследованиях (рис. 20). В некоторых случаях «бредовые» слова после введения фенамина и пиридрола вызывали чрезвычайно длительную реакцию с общим двигательным возбуждением. На фоне действия адреностимуляторов еще более выявлялось последствие «бредовых» слов, когда после их применения наблюдалось оживление реакций на первые следующие за ними «индифферентные» слова.

Таким образом, фармакологическая активация адренергических механизмов мозга еще более усилила разницу в реакциях на «бредовые» и «ситуационные» слова, что может быть связано с возбуждением одной системы и подавлением другой.

Необходимо, однако, отметить, что у 3 исследованных больных использование центральных адреностимуляторов привело к равномерному ослаблению всех реакций, в том числе и на «бредовые» слова. Однако и в этих случаях на фоне ослабления реакций сохранялись описанные выше силовые соотношения между реакциями на раздражители, адресованные к различным функциональным системам.

Таким образом, под влиянием центральных адреностимуляторов — фенамина, фенатина или пиридрола — еще более подчеркивалась дискоординация различных функций, более значительно выявлялась неполноценность реакций, отсутствие их правильной корреляции в различных типах реакций, что в целом еще больше выявляло имевшиеся в фоновом состоянии патологические изменения. Это относится не только к состоянию отдельных функций, но и в первую очередь к измененным соотношениям между реакциями на раздражители, которые были адресованы к различным функциональным системам.

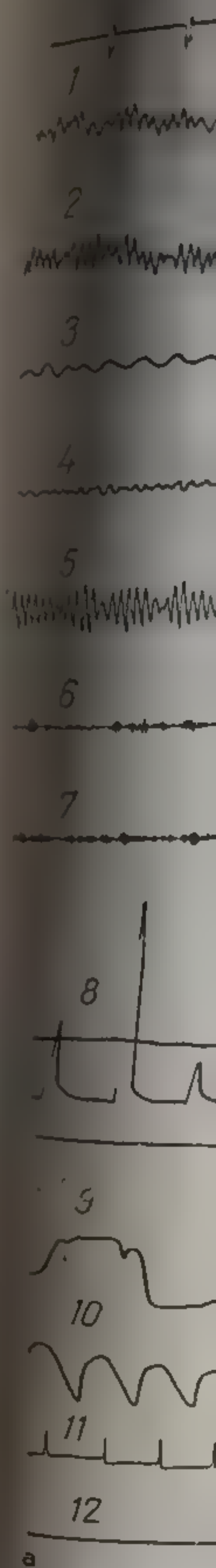


Рис. 20. Фоновой формы реакция  
1—2 — ЭЭГ  
плет



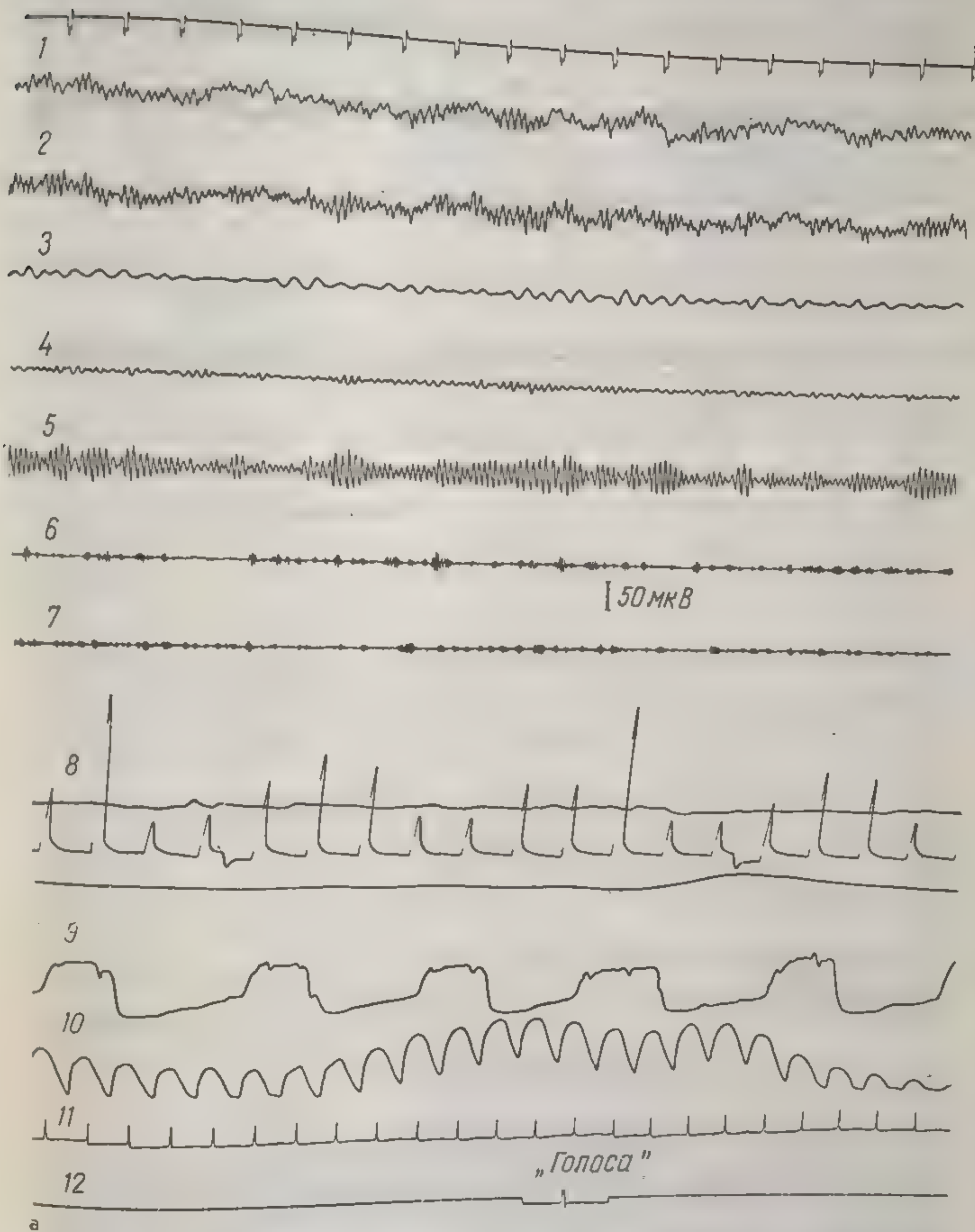


Рис. 20. Фоновая запись больного Б-ва с галлюцинаторно-паранойд-  
ной формой шизофрении, предъявление «бредового» слова (а);  
реакция на «бредовое» слово на фоне действия фенамина (б).  
1-2 — ЭЭГ; 3-8 — анализ второго канала; 9 — регистрация дыхания; 10 —  
плетизмограмма пальца; 11 — ЭКГ; 12 — отметка раздражения.



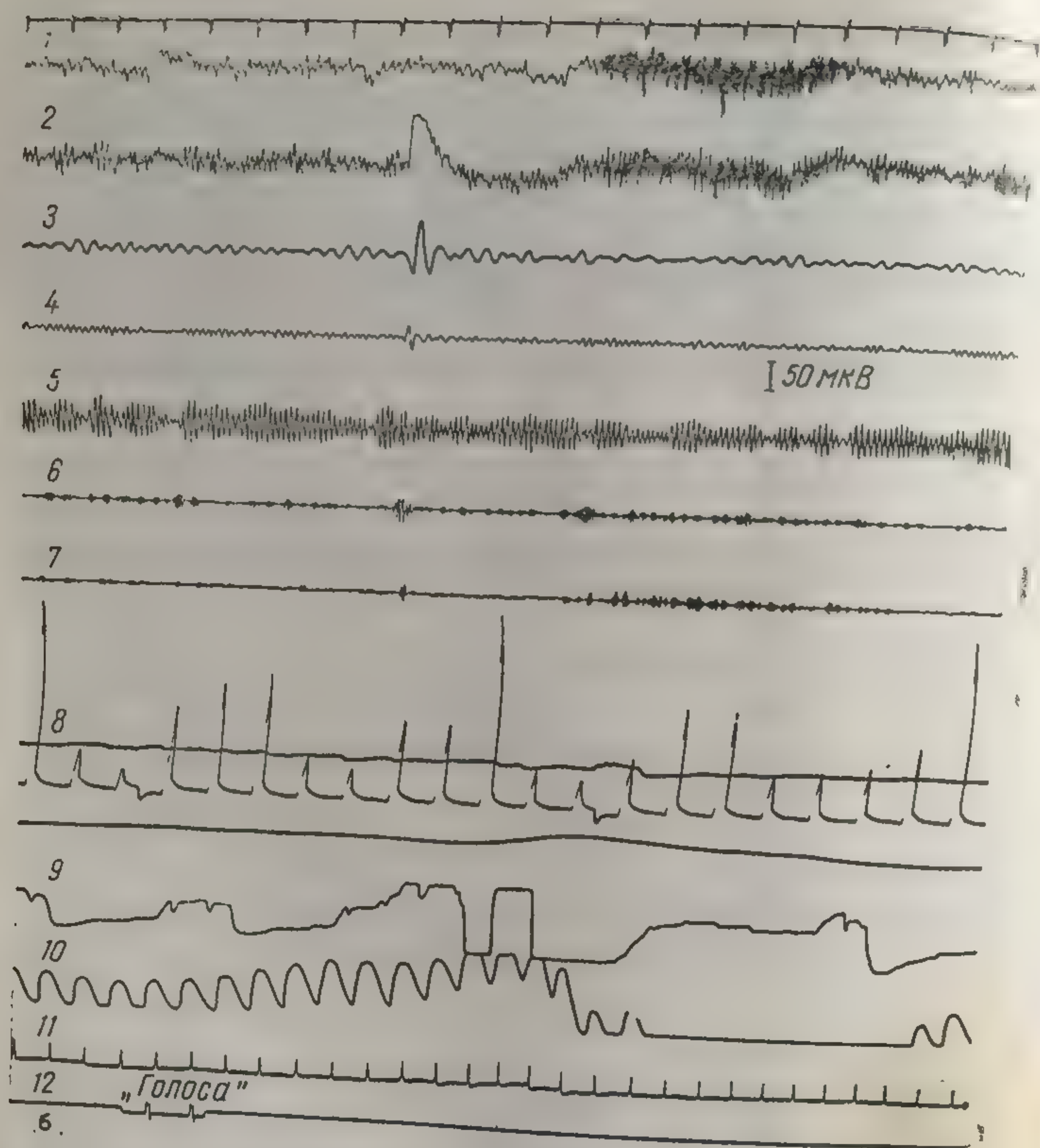


Рис. 20 (продолжение).

Следовательно, активирующее воздействие на адренергический субстрат ствола мозга в основном усиливало патологические изменения, обнаруженные у больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом. При введении больным с преобладанием на ЭЭГ частых десинхронизированных разрядов аминазина отмечалось некоторое замедление колебаний на ЭЭГ, тенденция к синхронизации, иногда появление отдельных альфа-волн и небольших участков альфа-ритма. У больных с наличием на фоновой ЭЭГ синхронизированных колебаний аминазин



вызывал увеличение количества альфа-волн, уменьшение участков десинхронизации, но только в 3 случаях наблюдалось появление медленных волн (4—7 Гц) и их доминирование в электрической активности.

У всех больных введение аминазина значительно уменьшало явления дизритмии биотоков мозга, дискоординацию между колебаниями отдельных областей. В целом ЭЭГ становилась более «чистой» и упорядоченной.

Инъекция аминазина оказывала существенное влияние на состояние двигательной сферы в вегетативной нервной системе. Как правило, исчезали мышечное напряжение и спонтанные ритмические сокращения мышц головы, наблюдавшиеся у некоторых больных. Уменьшалась также частота межсигнальных потенциалов на ЭЭГ. Спонтанные колебания электрокожного сопротивления в большинстве случаев подавлялись.

Частота сердечных сокращений у больных, в отличие от здоровых испытуемых, изменялась не во всех случаях. Так, учащение пульса регистрировалось у 17 больных, а у 2 отмечалось небольшое замедление частоты сердечных сокращений. На фоне действия аминазина у 15 больных дыхание становилось реже на 2—3 цикла в минуту. В некоторых случаях увеличивалась амплитуда дыхательных движений. Под влиянием аминазина исчезала нерегулярность дыхательных движений, отмечавшаяся у некоторых больных. У большинства больных аминазин вызывал снижение артериального давления на 5—20 мм рт. ст.

У 22 человек введение аминазина увеличивало пульсовые колебания на плетизмограмме, волны третьего порядка становились более выраженными. Однако в 8 случаях, наоборот, регистрировалось некоторое снижение пульсовых волн и выравнивались линии плетизмограммы.

В целом аминазин вызывал выраженное в различной степени ослабление реакций на раздражители. Однако характер изменения реакций под влиянием аминазина в большой степени зависел от фонового состояния различных функций.

Независимо от общего улучшения или ослабления реакций на раздражители при действии аминазина выявлялось отчетливое изменение соотношения силы реакций на звук, «индифферентные», «ситуационные» и «бредовые» слова (рис. 21, 22).

Так, у большинства больных наблюдалось некоторое ослабление относительно фона реакций на свет и звук. Это



ослабление в первую очередь объяснялось снижением а иногда и выпадением вегетативных и двигательных компонентов ориентировочной реакции и некоторым падением биоэлектрического.

Наряду с этим у 18 больных наблюдалось некоторое усиление ориентировочного рефлекса на «индифферентные» слова, который делался более выраженным, чем реакция на звук. У 10 больных, несмотря на некоторое ослабление реакций на «индифферентные» слова, соотношение реакций на различные раздражители в целом изменялось так, что ориентировочный рефлекс на «индифферентные» слова был сильнее, чем на звук.

На фоне действия аминазина применение «ситуационных» слов, как правило, вызывало значительные реакции, в которых участвовали компоненты реакций, сохраненные у данного больного. Однако независимо от индивидуальной в каждом случае выраженности различных компонентов в реакциях в первую очередь участвовал и часто усиливался биоэлектрический компонент, что проявлялось отчетливой и иногда длительной десинхронизацией биотоков мозга (рис. 22).

Введение аминазина значительно подавляло реакции больных на слова, имеющие отношение к бредовым переживаниям. У отдельных больных степень этого ослабления была различной: от уменьшения участка десинхронизации, особенно ослабления вегетативных и двигательных компонентов, до полного отсутствия оживления реакции на применение «бредового» слова (рис. 22).

После аминазина во всех случаях отсутствовало последствие «бредового» слова, т. е. оживление реакции на следующие за ним «индифферентные» слова.

Таким образом, под влиянием аминазина значительно изменялся характер и словесное соотношение реакций на словесные раздражители, адресованные к различным функциональным системам. Аминазин избирательно подавлял реакции, связанные с воздействием на патодинамическую структуру бреда. В то же время введение аминазина оживляло реакции на «ситуационные» слова, а в некоторых случаях и на «индифферентные».

Изменение реакций на слова различного смыслового значения, возникающее под влиянием аминазина, значительно приближало соотношение силы этих реакций к их выраженности и соотношению, наблюдавшемуся в исследованиях здоровых испытуемых. Исследование с применением



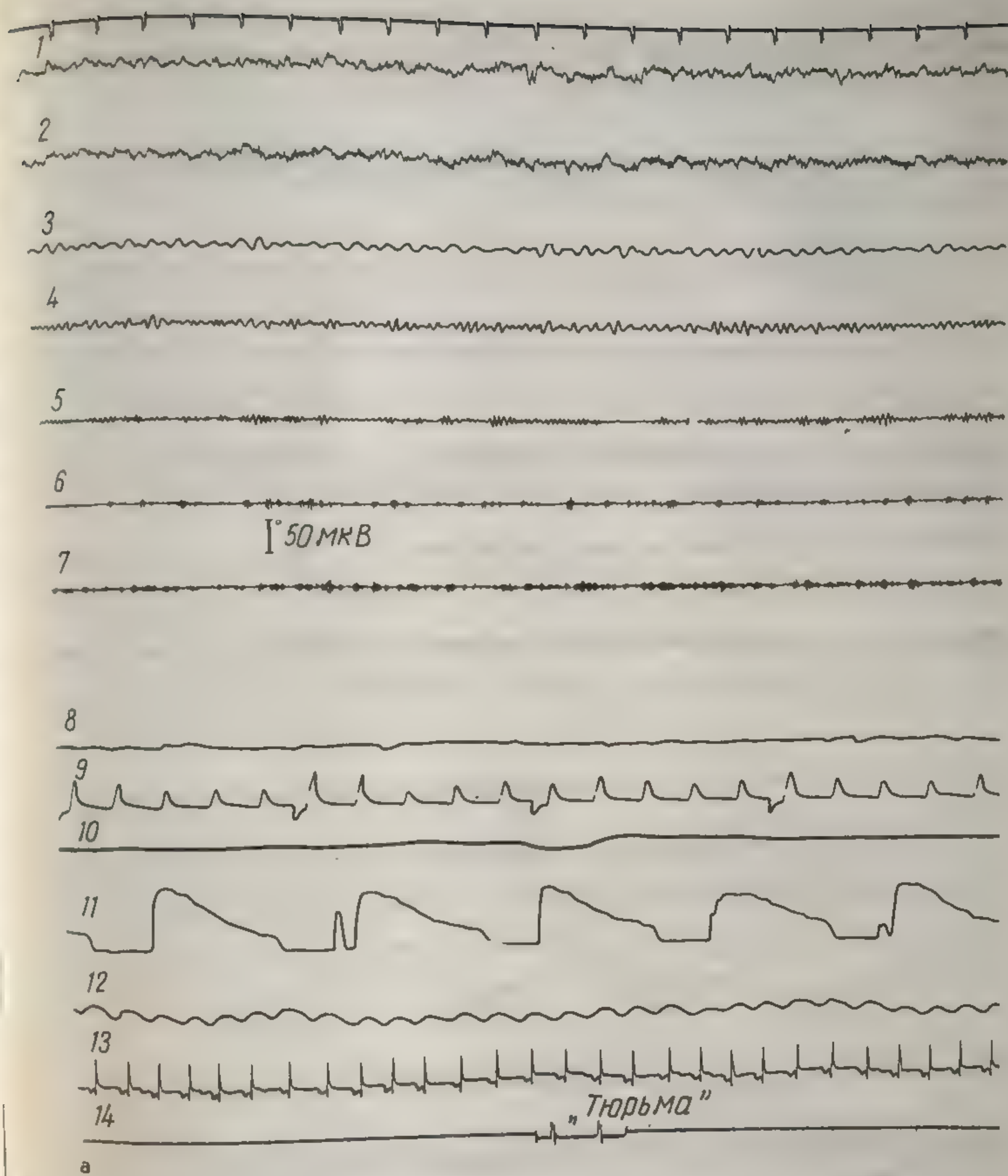


Рис. 21. Фоновая запись больного К-ва с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении.

а — реакция на «ситуационное» слово; б — реакция на «бредовое» слово; 1—2 — ЭЭГ; 3—9 — анализ второго канала; 10 — КГР; 11 — регистрация дыхания; 12 — плетизмограмма пальца; 13 — ЭКГ; 14 — отметка раздражения.

ем препарата парната было проведено у 25 больных шизофренией с галлюцинаторнопараноидным синдромом. Результаты исследования были неоднородными и в большой степени зависели от фонового состояния ряда показателей и характера реактивности испытуемых.



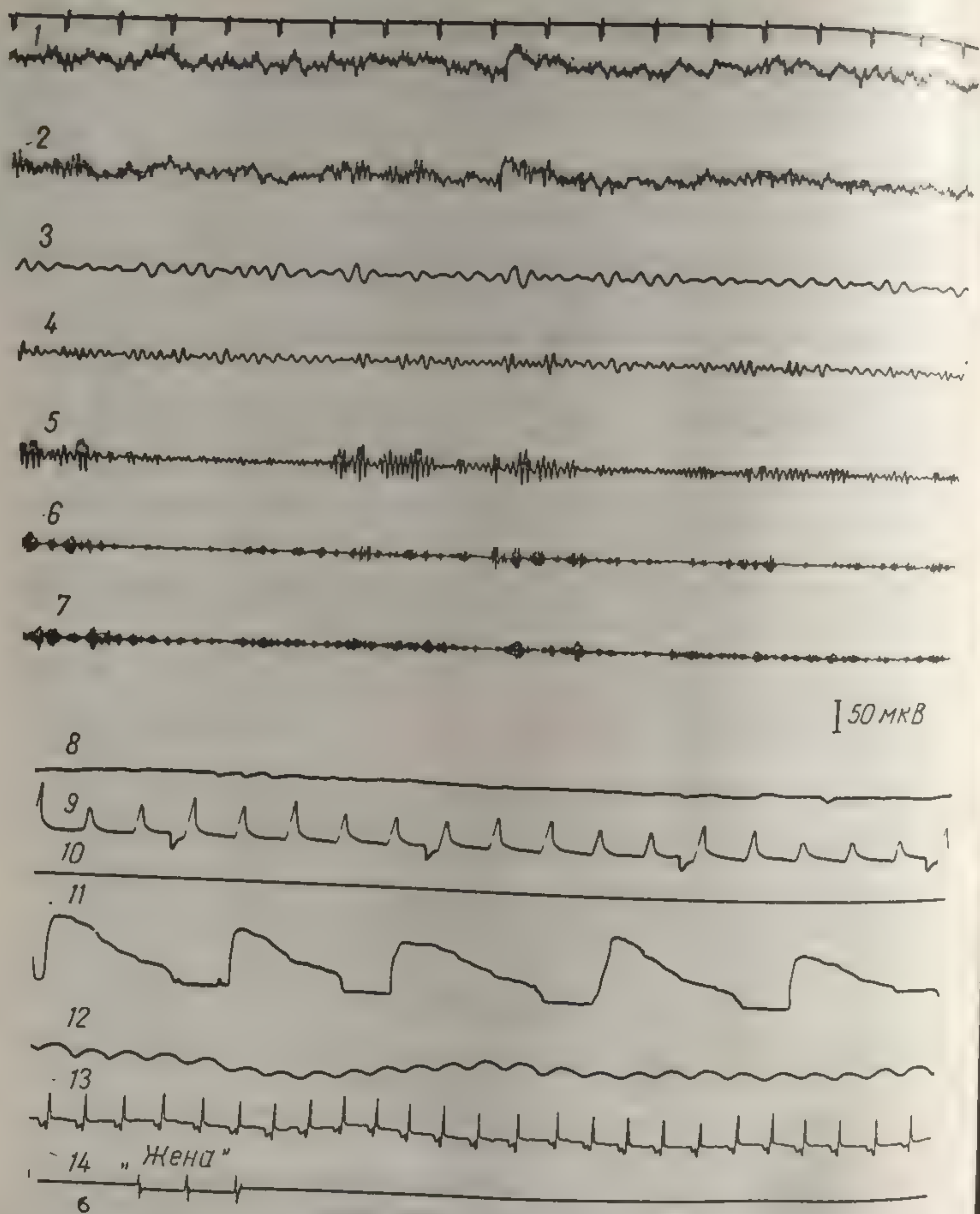


Рис. 21 (продолжение).

Изменения функций вегетативной нервной системы в основном были однотипными и выражались в некотором замедлении пульса (на 4—8 ударов в мин) и частоты дыхания (на 2—6 в мин). У 8 больных частота пульса и дыхания под влиянием парната существенно не изменялась. У 16 больных усилились или возникли спонтанные

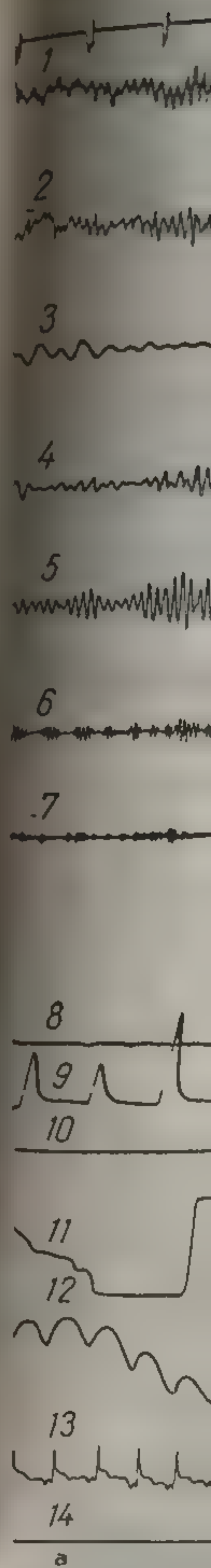


Рис. 22. Исс

а — реакция в  
слезоточивости ре



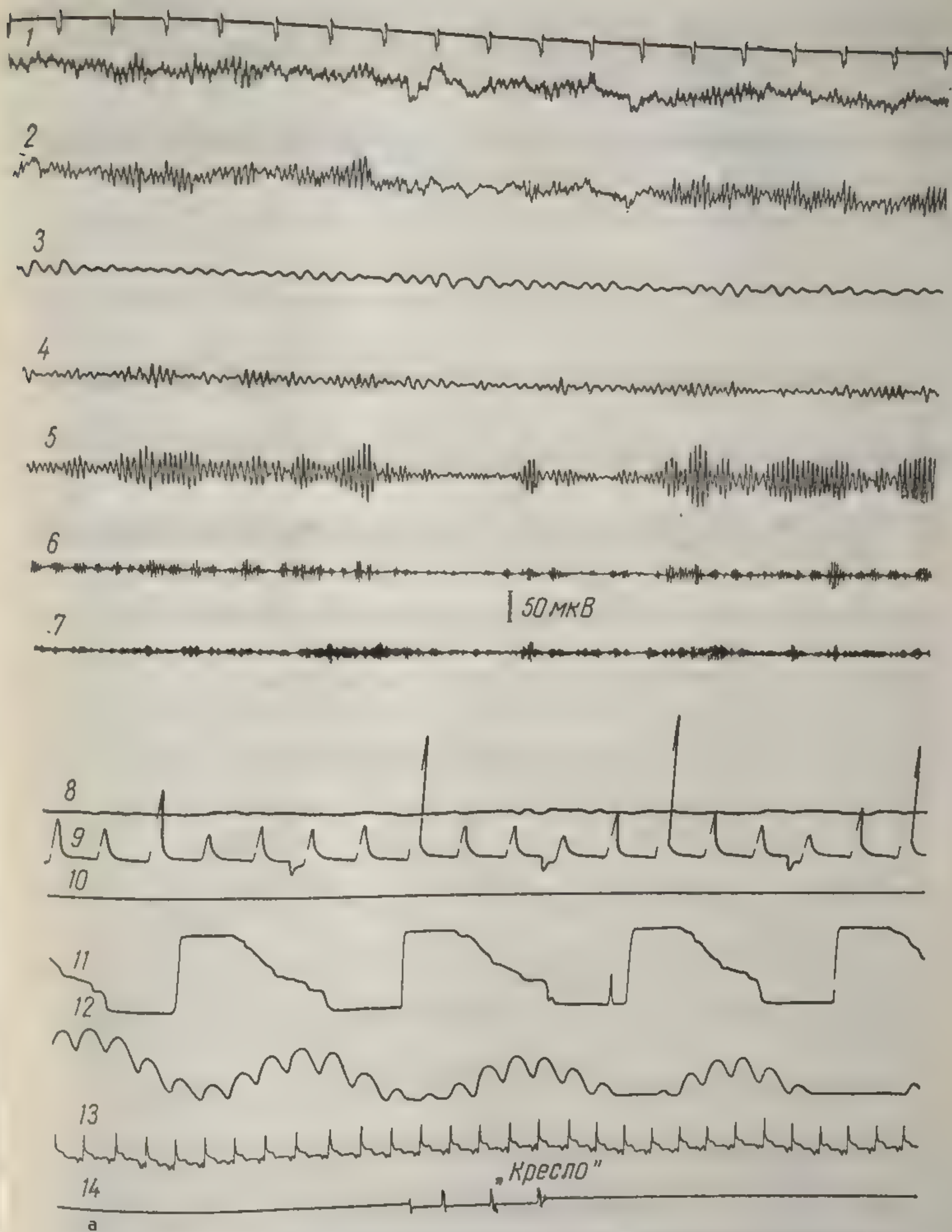


Рис. 22. Исследование больного К-ва с галлюцинаторно-параноидной формой психоза.

а — реакция на «индифферентное» слово; б — реакция на «ситуационное» — слово; в — реакция на «бредовое» слово. Остальные обозначения те же, что на рис. 21.



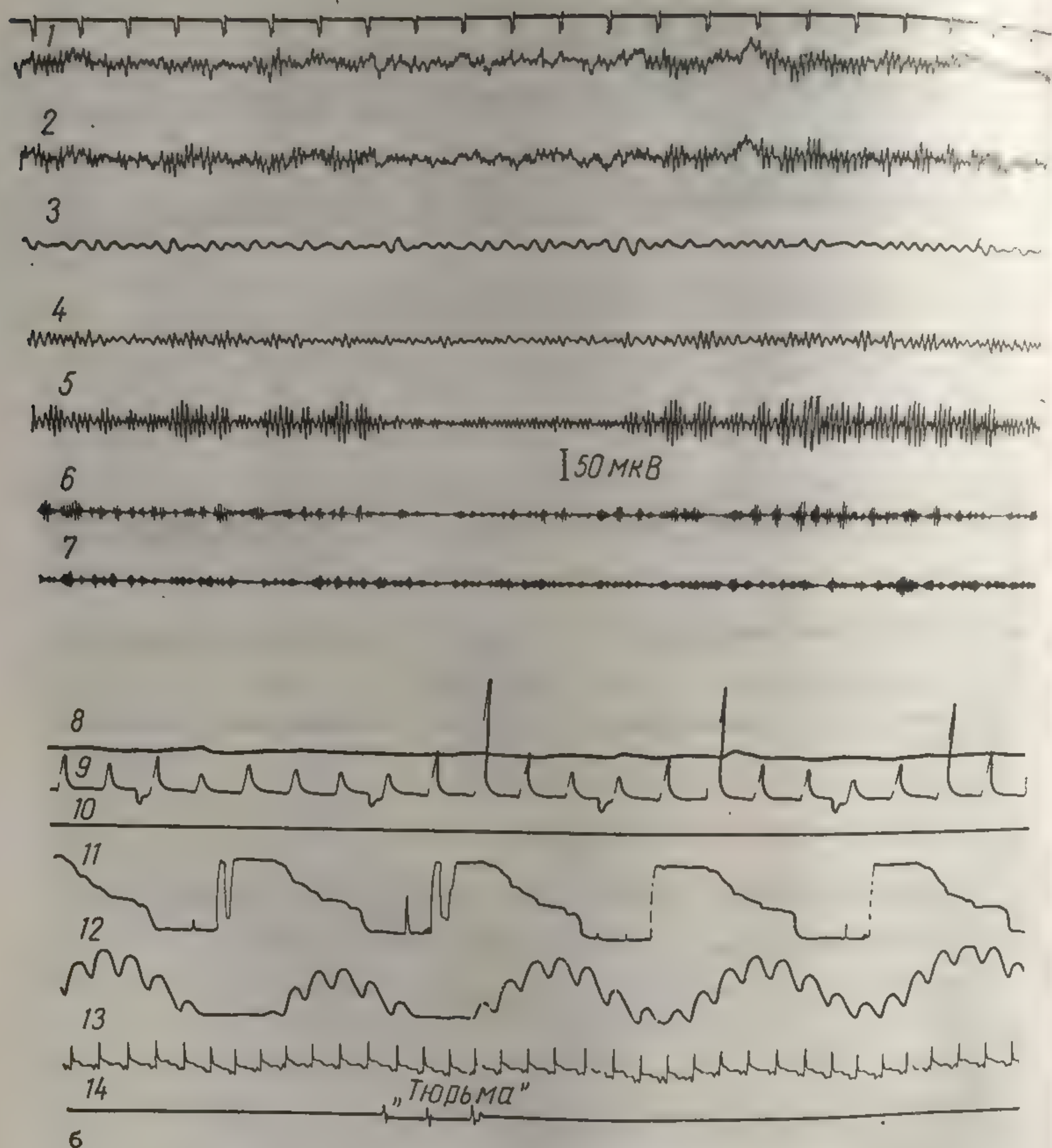
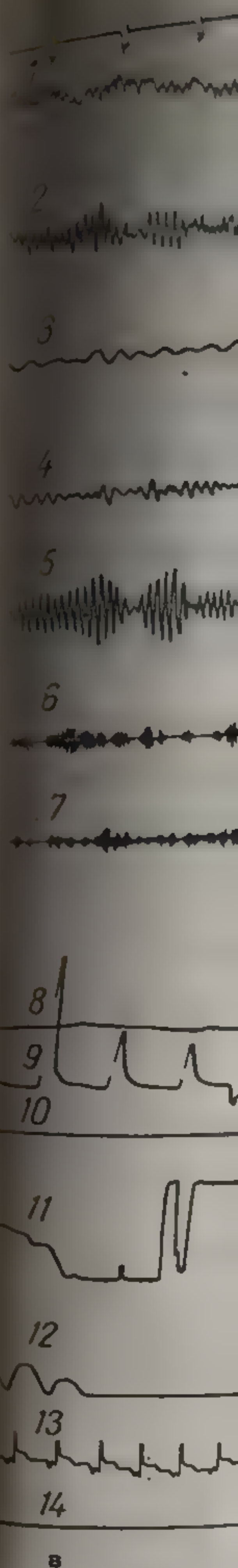


Рис. 22 (продолжение).

межсигнальные колебания электрокожного сопротивления. У 9 человек артериальное давление повысилось на 5—10 мм рт. ст. У 6 больных отмечалось повышение напряжения мышц головы.

У больных с достаточно активной фоновой ЭЭГ прием парната существенно не изменял общего характера биоэлектрических колебаний мозга, иногда лишь отмечалась тенденция к дальнейшей их активации. У испытуемых с наличием синхронизированных колебаний ЭЭГ и снижением реактивности парнат вызывал дальнейшее замедление



колебаний  
влиянием п  
мозга. В эти  
высокоампл  
«веретен», р  
нения реакц



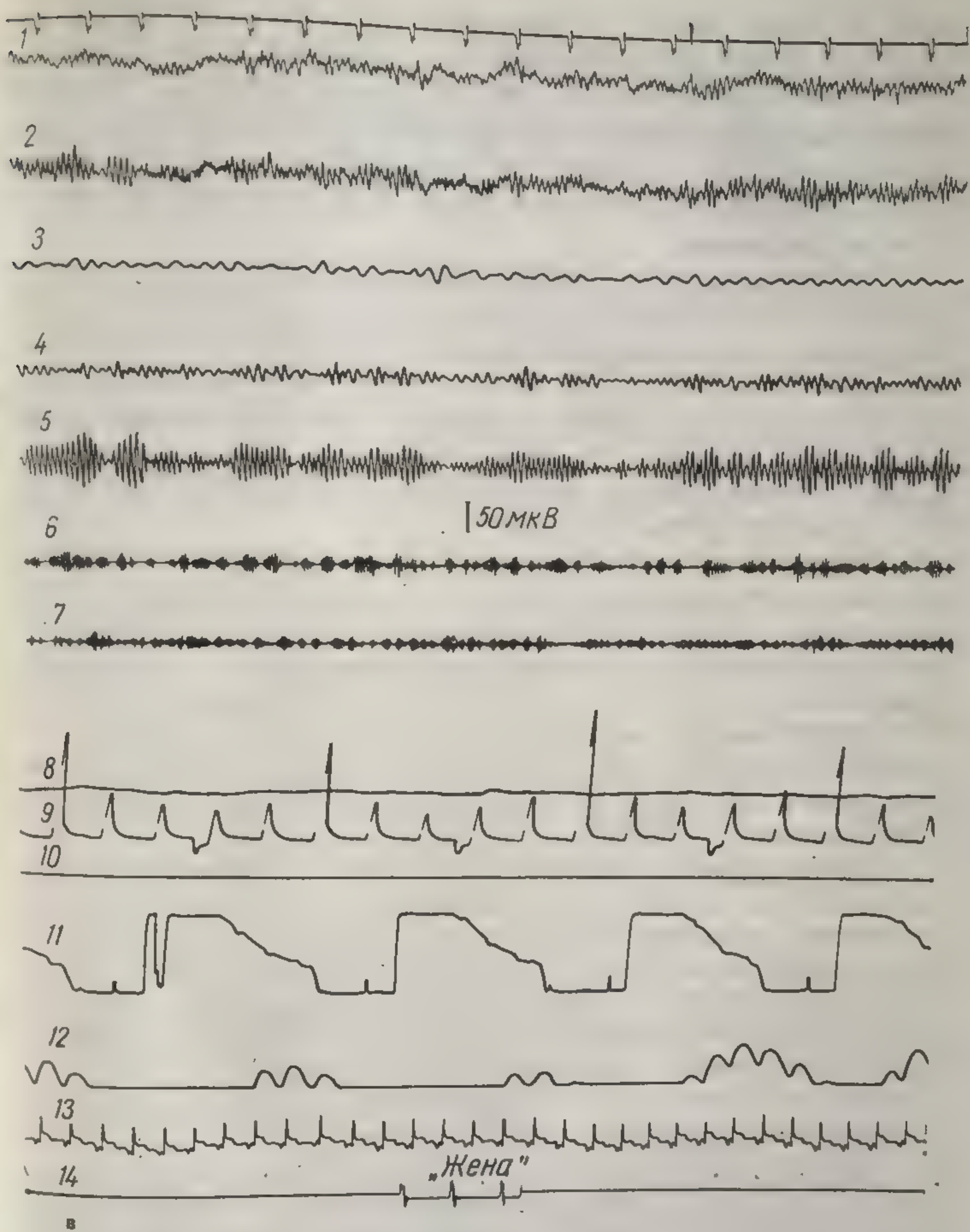


Рис. 22 (продолжение).

колебаний на ЭЭГ и увеличение их амплитуды, т. е. под влиянием парната усиливалась синхронизация биотоков мозга. В этих случаях на ЭЭГ доминировали медленные высокоамплитудные колебания, иногда в виде вспышек «веретен», регистрировавшихся во всех отведениях. Изменения реакций на различные раздражители под влиянием



парната были также неоднородны. У части больных наблюдалось небольшое усиление реакций на раздражители. В первую очередь это выражалось в появлении или увеличении реакций десинхронизации ЭЭГ. Наблюдалось также оживление КГР и других вегетативных реакций. Однако надо подчеркнуть, что в целом усиление реакций не было ярко выраженным.

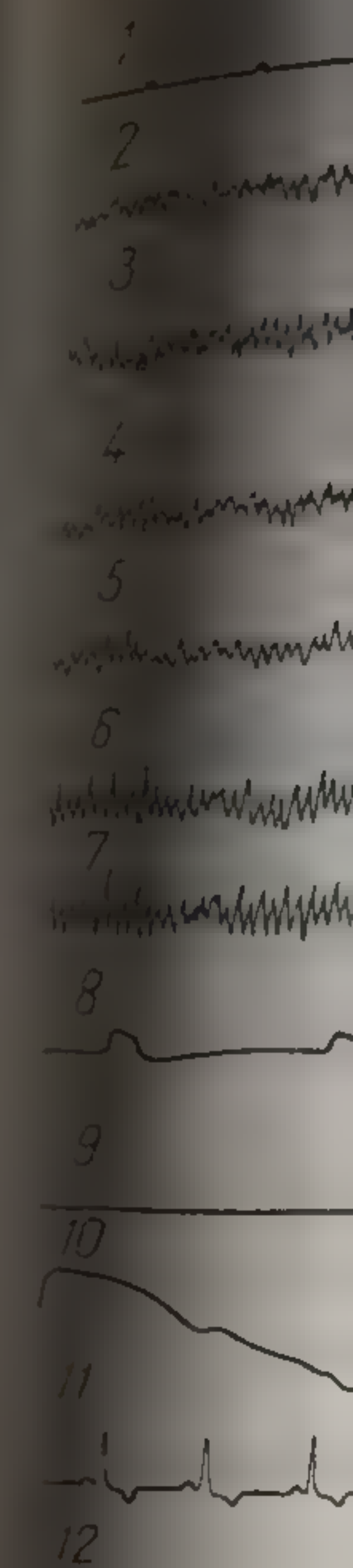
При исследовании соотношения реакций на различные раздражители наблюдался эффект, подобный эффекту, вызываемому адреностимуляторами. В первую очередь при введении парната обращало внимание почти полное подавление реакций на «ситуационные» слова, в то время как реакции на «бредовые» слова, как правило, усиливались. В ряде случаев наблюдалось также и оживление рефлекса на «индифферентные» слова.

У больных с появлением на ЭЭГ под влиянием парната высокоамплитудных колебаний реакции на раздражители изменялись также неоднозначно. У 9 из них регистрировалось значительное снижение реактивности на различные раздражители или полное отсутствие проявления реакций. В первую очередь исчезал биоэлектрический компонент реакций. Вместе с тем у 4 больных наряду с появлением медленных волн на ЭЭГ биоэлектрический компонент ориентировочного рефлекса оставался сохранным.

Таким образом, использование парната оказывало двоякий эффект. У больных с достаточно активным фоном и сохранной реактивностью парнат вызывал еще большее увеличение активации, в том числе активации ЭЭГ, и усиление реакций на раздражители. У больных со снижением тонуса ряда показателей и ослабленном реактивности парнат способствовал дальнейшему замедлению частоты колебаний, биотоков мозга и дальнейшему, иногда полному, подавлению реакций на раздражители.

Эффект действия однократного и многократного (в течение 2—3 сут) приема резерпина также в значительной мере зависел от исходного состояния различных функций и систем. Однако сравнение влияния тех же доз резерпина на здоровых испытуемых и больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом показало существенную разницу эффекта.

У здоровых уже через 1½—3 ч после однократного приема 0,25 мг резерпина, а тем более после многократного его введения отмечались однотипные и характерные изменения регистрировавшихся показателей. Со стороны



а — реакция на  
1 — отметка в  
ЭЭГ височной  
регистрация д

вегетативной  
пульса на 4  
ния на 2—6  
электрокож  
снижалось  
ния мозга з  
повышалась  
медленные п  
В значит  
рефлекс на  
компонент.  
«ситуацион



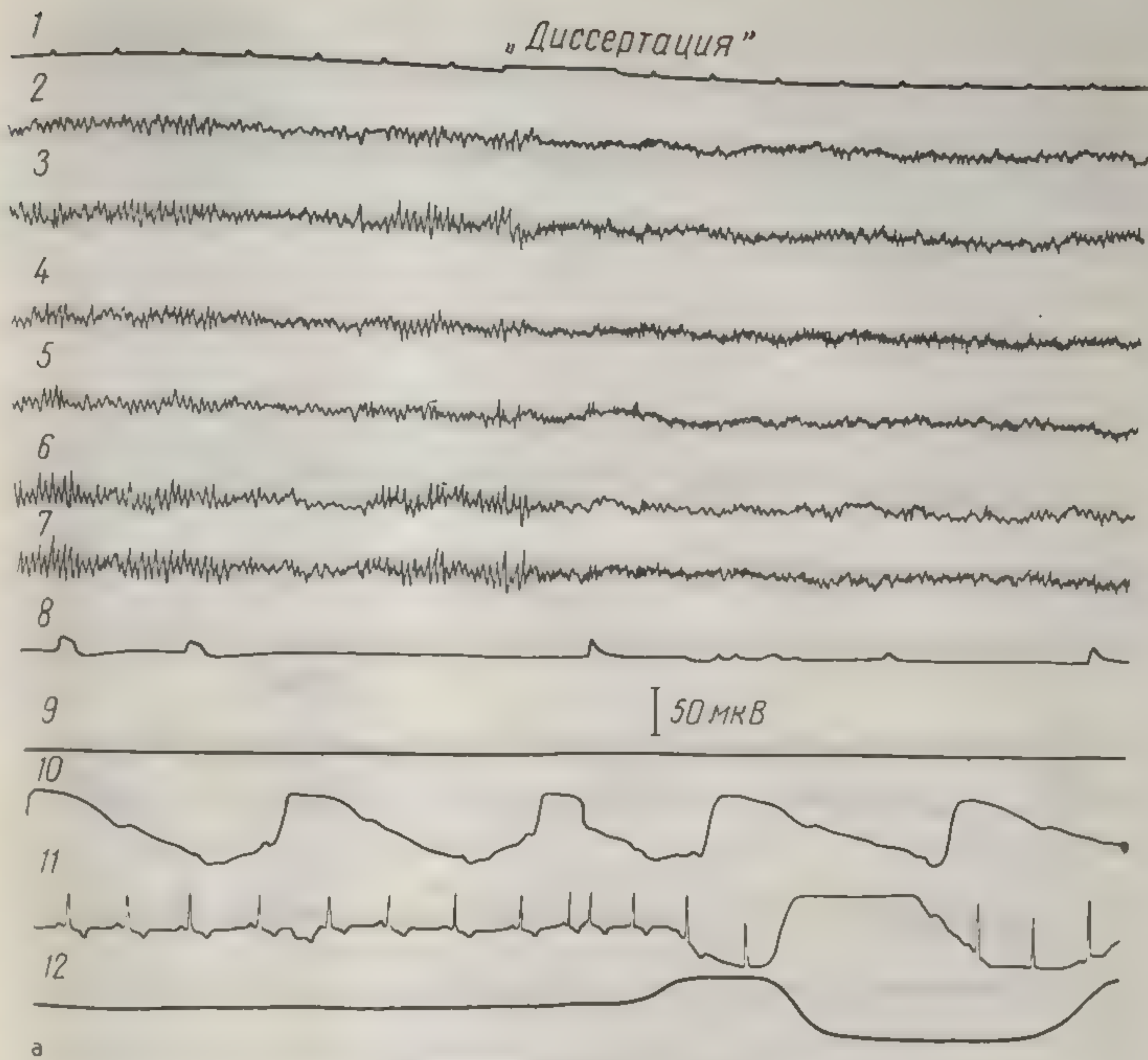


Рис. 23. Полиграмма здорового испытуемого.

а — реакция на «ситуационное» слово; б — реакция на «ситуационное» слово через  $1\frac{1}{2}$  ч после приема 0,25 мг резерпина.  
 1 — отметка времени и раздражения; 2—3 — ЭЭГ лобной области; 4—5 — ЭЭГ височной области; 6—7 — ЭЭГ затылочной области; 8 — ЭОГ; 10 — регистрация дыхания; 11 — ЭКГ; 12 — КГР; 9 — канал в данной записи не использовался.

вегетативной нервной системы наблюдалось урежение пульса на 4—12 ударов в минуту, замедление ритма дыхания на 2—6 в минуту, уменьшение спонтанных колебаний электрокожного сопротивления. Артериальное давление снижалось на 5—20 мм рт. ст. Биоэлектрические колебания мозга замедлялись, увеличивалась их синхронизация, повышалась амплитуда альфа-ритма, иногда появлялись медленные волны частотой 2—6 Гц.

В значительной степени уменьшался ориентировочный рефлекс на раздражители, особенно его биоэлектрический компонент. Наибольшее снижение реакции отмечалось на «ситуационные» слова (рис. 23).



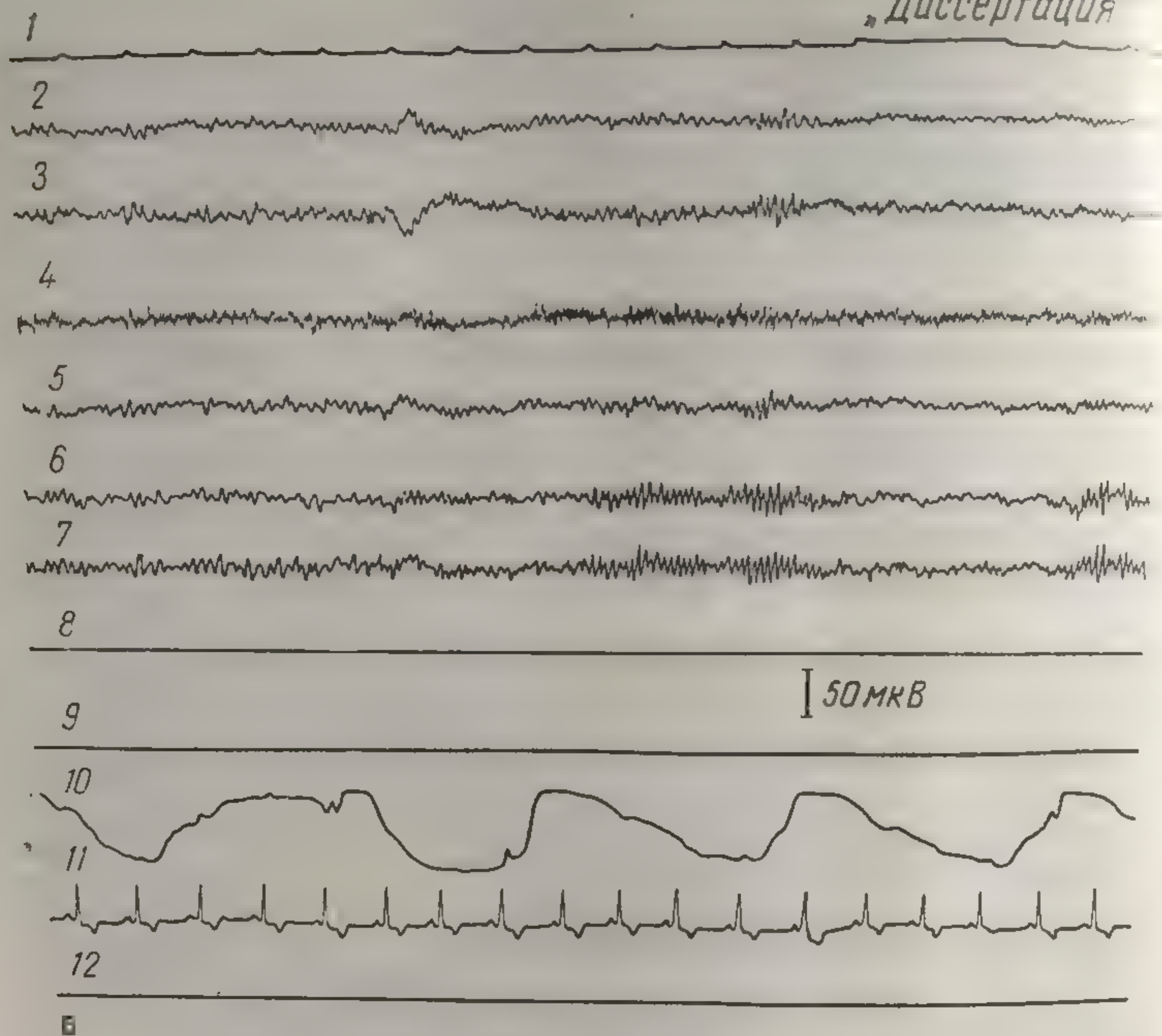


Рис. 23 (продолжение).

В то же время изменения, возникавшие у больных через  $2\frac{1}{2}$ —3 ч после однократного приема резерпина, иногда были прямо противоположными по своему характеру.

Со стороны вегетативной нервной системы у больных отмечалось как урежение пульса и дыхания, так и, наоборот, учащение (13 человек). Артериальное давление у 12 больных имело небольшую тенденцию к повышению (на 15—20 мм рт. ст.). У 5 больных уровень артериального давления не изменился и лишь у 3 регистрировалось некоторое его снижение. В большинстве случаев под влиянием резерпина отмечалось значительное усиление или появление спонтанных колебаний КГР.

Реакция двигательной системы была также различной: у 12 человек не отмечалось существенного сдвига мышечного тонуса. У 5 после приема резерпина развивалось некоторое повышение мышечного тонуса и появление самопроизвольных периодических мышечных сокращений



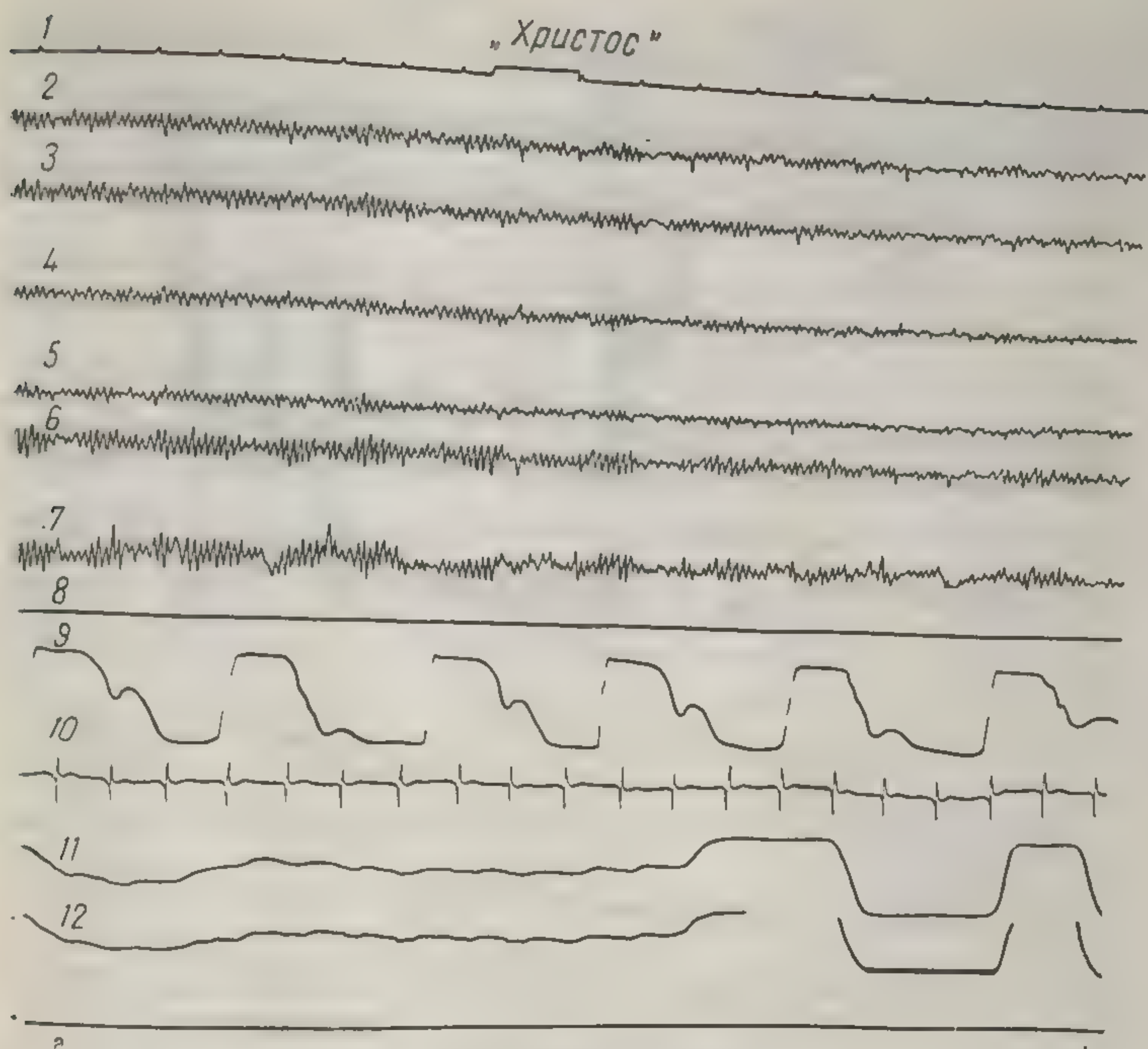


Рис. 24. Исследование больного А. с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении.

а — реакция на «бредовое» слово; б — реакция на «бредовое» слово через 2 ч после приема 0,25 мг резерпина; в — реакция на «бредовое» слово после приема резерпина в течение 2 сут; 1 — отметка времени (1 с) и раздражения; 2—3 — ЭЭГ лобной области; 4—5 — ЭЭГ теменной области; 6—7 — ЭЭГ затылочной области; 8 — ОКГ; 9 — регистрация дыхания; 10 — ЭЭГ; 11—12 — КГР.

и у 3 человек наблюдалось уменьшение мышечного напряжения.

Изменение биоэлектрической активности мозга в большей мере зависело от исходного фона ЭЭГ. В 12 случаях наблюдался сдвиг в сторону активации биотоков мозга. Это выражалось в увеличении количества частых колебаний и, особенно, в появлении или удлинении участков генерализованной десинхронизации биоэлектрических колебаний мозга. Как правило, это были больные с наиболее активным фоном регистрируемых показателей с высокой степенью реактивности на раздражители.



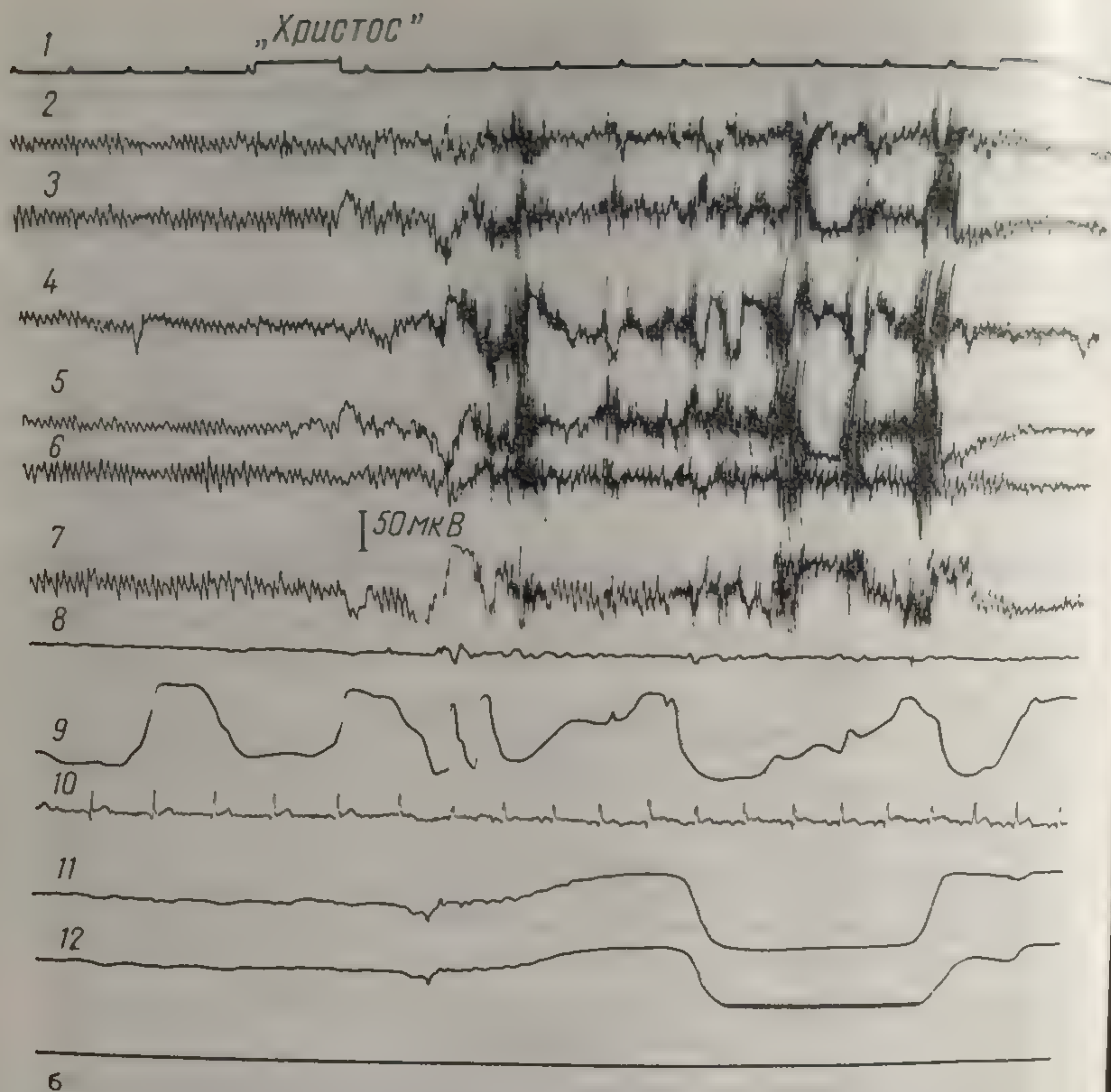


Рис. 24 (продолжение).

У 6 больных мы не отметили существенных изменений фоновой ЭЭГ под влиянием резерпина. У 2 больных наблюдалась некоторая дезактивация биотоков мозга, хотя она была очень незначительной и выражалась лишь упорядочиванием колебаний на ЭЭГ.

При изучении реакций на различные раздражители было обнаружено, что у большинства больных под влиянием резерпина появилось их оживление. В ответ на предъявление раздражителей, в первую очередь звука и света, появлялся более ярко выраженный относительно фона ориентировочный рефлекс. Это проявлялось как усилением имевшихся компонентов, так и появлением отсутствовавших ранее. В первую очередь отмечалась активация биоэлектрического компонента ориентировочного рефлекса — уси-



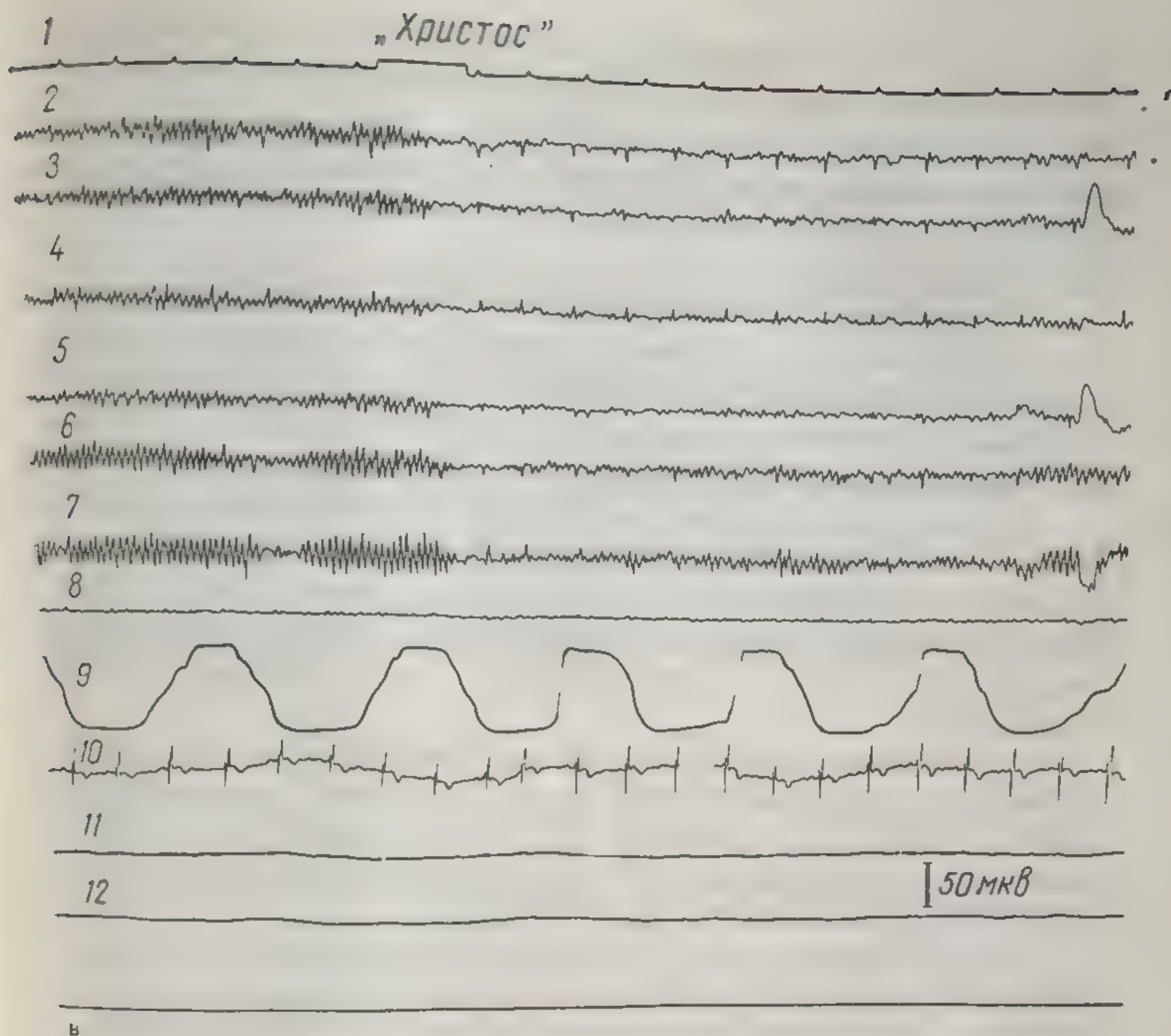


Рис. 24 (продолжение).

ление и удлинение реакций десинхронизации. Наблюдалось также увеличение электрокожного потенциала.

Реакции на словесные раздражители, как и при предыдущих фармакологических нагрузках, изменялись строго дифференцированно. Ориентировочный рефлекс на «индифферентные» слова, как правило, усиливался. В то же время оживление реакции на «ситуационные» слова в большинстве случаев ослабевало или полностью исчезало. Однако у 2 больных под влиянием резерпина наблюдалось оживление реакций и на «ситуационные» слова.

Особенно отчетливой была активация реакций на «бредовые» слова. У 19 больных под влиянием резерпина появилось выраженное в различной степени усиление реакций на «бредовые» слова. У этих испытуемых в ответ на «бредовое» слово регистрировалась как активация имев-



шихся ранее компонентов в реакции, так и появления дополнительных (рис. 24). На фоне действия резерпина при предъявлении «бредового» слова, как правило, имела активация ориентировочного рефлекса на последующее за ним, а иногда и на второе, третье «индифферентные» слова.

У остальных больных характер реагирования на «бредовые» слова существенно не изменялся, однако заметно усилился эффект их последствий. В этих случаях так же возникало заметное оживление ориентировочной реакции на последующие «индифферентные» раздражители.

Представляет интерес зависимость активирующего эффекта резерпина от назначавшихся доз препарата. Если у некоторых больных 0,25 мг резерпина вызывали активацию регистрировавшихся показателей, то при приеме резерпина в течение 2—3 сут (0,95—1,4 мг) активация у них снижалась.

У 7 человек, наоборот, первая доза 0,25 мг резерпина вызывала лишь небольшой сдвиг в сторону активации, а прием резерпина в течение 2—3 сут приводил к более значительному повышению тонуса некоторых функций и усилению реактивности (рис. 24, 25).

Таким образом, если у здоровых испытуемых однократная доза резерпина вызывает снижение активности различных показателей, в первую очередь биотоков мозга, и ослабление реакций на раздражители, то у большинства больных, наоборот, отмечалась активация ЭЭГ, вегетативных и двигательных функций и оживление реакций на раздражители. Особенно заметно усиливались реакции на слова, адресованные к бредовым переживаниям больного.

В целом характер действия использовавшихся доз резерпина у больных шизофренией имел много общего с эффектом центральных адреностимуляторов.

Можно думать, что описанный активирующий эффект резерпина у больных шизофренией наиболее типичен для начальных его доз, так как прием резерпина в течение 2—3 сут в большинстве случаев приводил к ослаблению явлений активации.

Применение целенаправленных фармакологических нагрузок, воздействующих на различные звенья адренергических и отчасти серотонинергических механизмов мозга, показало большую роль нарушения нейрохимических процессов центральной нервной системы в формировании па-

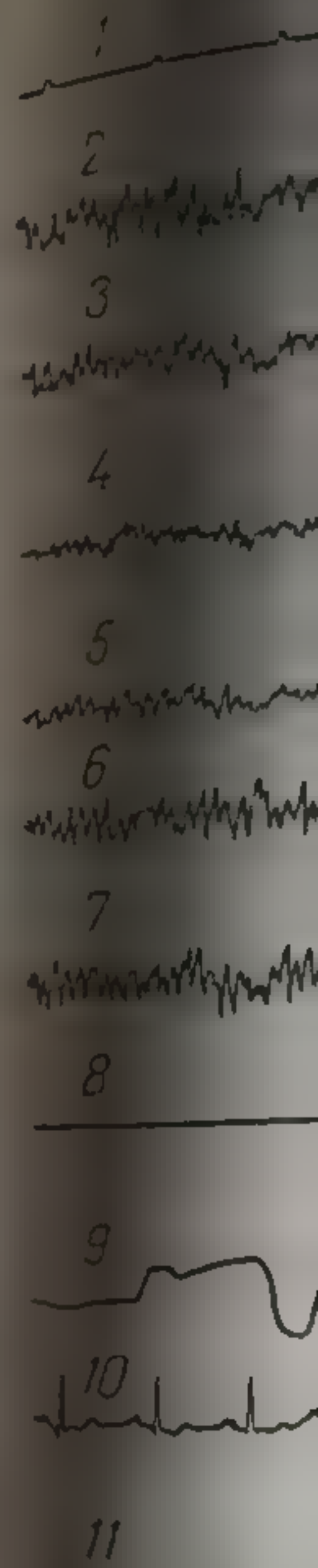


Рис. 25. I

а — реакция на «бредовое» слово (1 с) и реакция на раздражитель области; б —

тологии  
но-пара  
Так,  
фенамин  
заболева  
лублени  
нервной  
адренерг  
активаци  
формиро  
структур  
ной сист



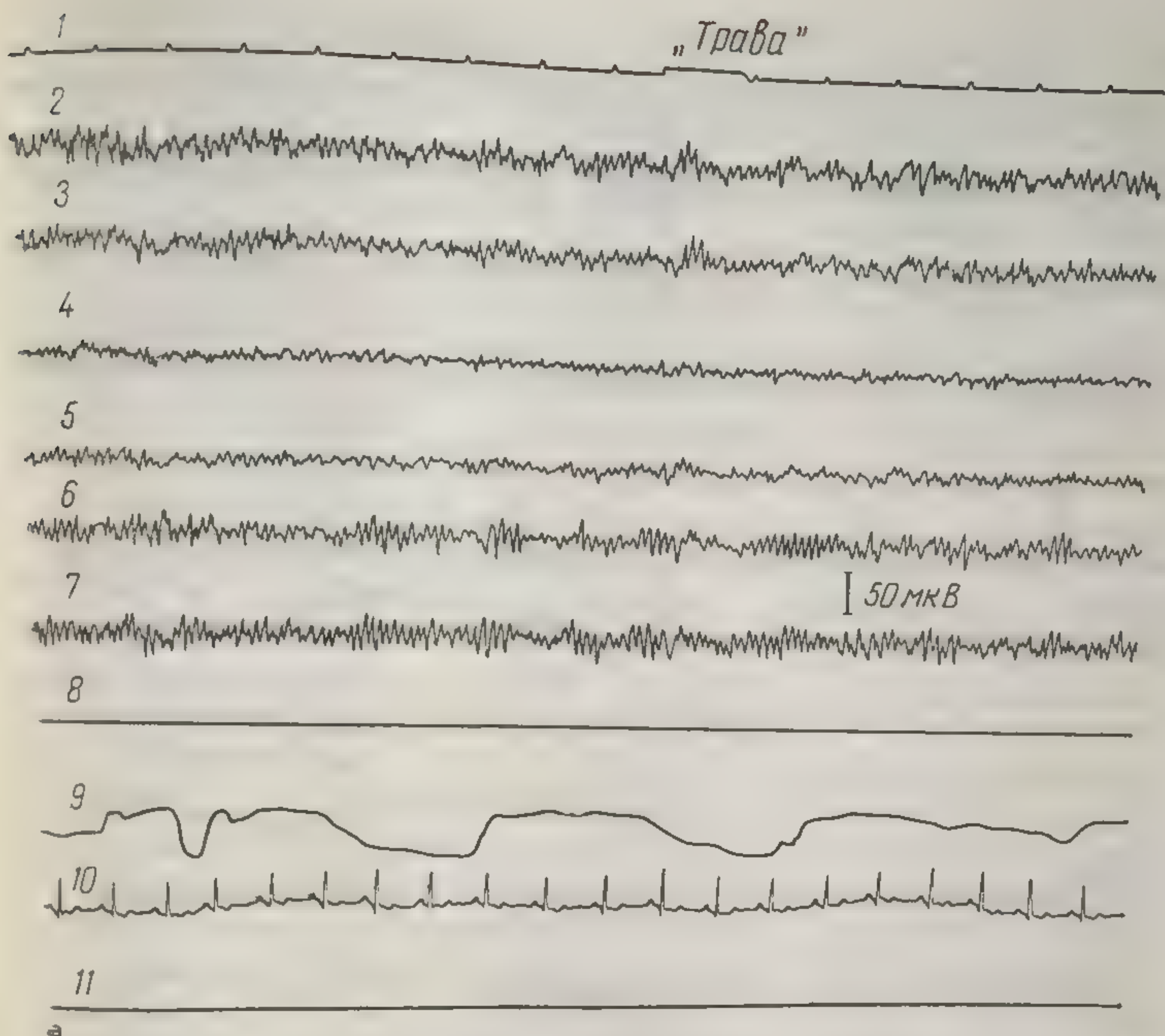


Рис. 25. Исследование больного Ч. с галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении.

а — реакция на «индифферентное» слово; б — реакция на «индифферентное» слово после приема резерпина в течение 2 сут. 1 — отметка времени (1 с) и раздражения; 2—3 — ЭЭГ лобной области; 4—5 — ЭЭГ — теменной области; 6—7 — ЭЭГ затылочной области; 8 — ОКГ; 9 — регистрация дыхания; 10 — ЭКГ; 11 — КГР.

тологии высшей нервной деятельности при галлюцинаторно-параноидном синдроме шизофрении.

Так, использование центральных адреностимуляторов — фенамипа, фенатипа, пиридрола — в более острых случаях заболевания вызывало ухудшение состояния больного и углубление обнаруженных изменений функций центральной нервной системы. Более того, стимуляция центральных адренергических элементов способствовала избирательной активации именно патологических процессов, связанных с формированием бреда, с воздействием патодинамической структуры на целостную деятельность центральной нервной системы.



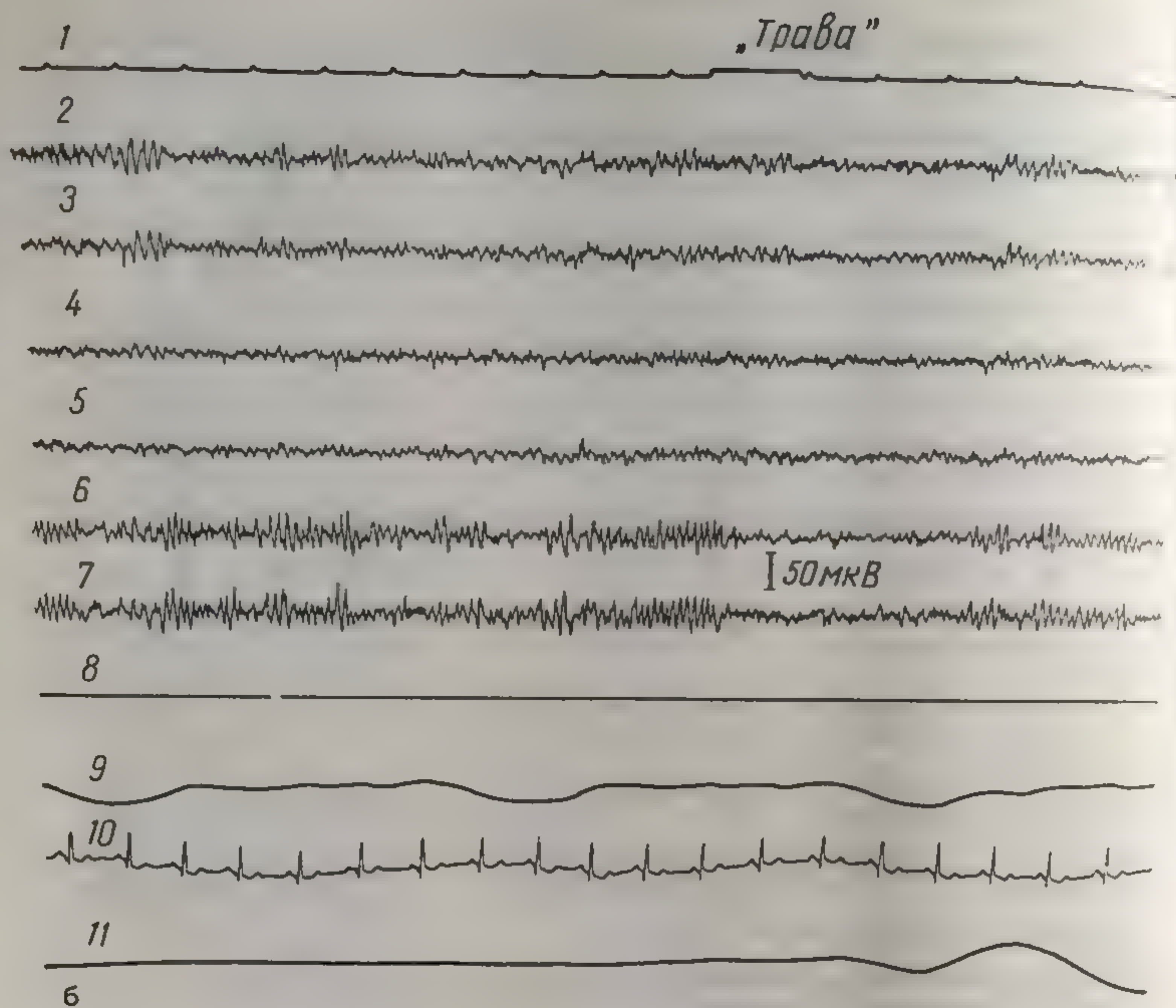


Рис. 25 (продолжение).

У больных с длительно и неблагоприятно протекающим шизофреническим процессом, с дезактивацией ЭЭГ и дезинтеграцией ориентировочного рефлекса фенамин и пипридрол вызывали появление дополнительных компонентов ориентировочного рефлекса и несколько активировали биотоки мозга. Согласно полученным данным, функциональное состояние адренергических элементов мозга, их реактивность в большей мере зависят от типа течения, длительности и «злокачественности» шизофренического процесса.

При остро и благоприятно протекающих заболеваниях наблюдается возбуждение центральных адренергических элементов, по мере течения процесса развивается их постепенное «истощение», «дефект», которые на исходных стадиях шизофрении становятся доминирующими.

Исследования больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом показали, что возбуждение



адренергических структур мозга имеет непосредственное отношение к формированию психопатологического состояния и, в частности, к формированию и поддержанию активности патодинамической структуры бреда.

Введение адреностимуляторов активизировало реакции на раздражители, адресованные к бредовым переживаниям больного, усиливало облегчающее последствие этих раздражителей. Аминазин, наоборот, уменьшал реакцию на «бредовые» слова, полностью купировал их последствие. Одновременно с этим отмечалась тенденция различных показателей к нормализации, выравнивалось соотношение реакций на различные раздражители, приближаясь к нормальным. Таким образом, подавление адренергических структур мозга при помощи аминазина не только снижало активность патодинамической структуры бреда, но и уменьшало ее влияние на другие функциональные системы центральной нервной системы.

Патодинамическая структура бреда как сформировавшаяся целостная патологическая функциональная система, вероятно, должна иметь какое-то организующее, формирующее ее ядро (П. К. Апохин, 1968), которое дает энергию для поддержания патологических связей между всеми этажами центральной нервной системы, для объединения их в единое целое. Результаты использования центральных адренотропных препаратов позволяют предполагать, что именно нарушения функций адренергических механизмов мозга играют важную роль как в формировании, так и в поддержании этой патологической функциональной системы.

У больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом было отмечено также нарушение некоторых функций лимбической системы, играющей, как известно, значительную роль в интеграции эмоций и организации мотивации поведения. Активирующее воздействие на центральные адренергические механизмы при этом углубляло патологию, вызывая дальнейшее нарушение деятельности палеокортекса. В то же время подавляющее влияние на центральные адренергические элементы при помощи аминазина, наоборот, приводило к некоторой нормализации функций лимбической системы и восстановлению реакций на эмоционально значимые раздражители.

Согласно ряду анатомических и электрофизиологических данных, средний мозг является центральным регули-



рующим звеном в круге Пейпса — Науты. Различные воздействия на область среднего мозга — раздражение, разрушение, химическое влияние — ведут к изменению функций различных отделов палеокортекса.

На основании изложенного мы склоняемся к заключению, что у изученных нами больных пизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом изменение деятельности лимбической системы в большей мере зависит от дисфункции адренергического субстрата ствола мозга. В то же время нельзя полностью исключить и роль патологии адренергических механизмов собственно лимбических структур.

Оценивая результаты исследований с точки зрения нейрохимических процессов мозга, можно допустить, что у больных с острым пизофреническим процессом и возбуждением адренергического субстрата ствола мозга наблюдается увеличение уровня катехоламинов в нейронах центральной нервной системы, которые вследствие этого в избыточном количестве поступают к соответствующим рецепторам.

Как известно (Axelrod, 1964, и др.), амипазин, воздействуя на мембраны, блокирует катехоламины во внутриклеточных гранулах и внутри нервной клетки, препятствуя их транспортировке к адренергическим рецепторам. Положительный терапевтический эффект амипазина и его нормализующее влияние в наших исследованиях могут быть объяснены именно блокадой избыточных катехоламинов на уровне мембран и невозможностью вследствие этого участия их в медиаторных процессах.

С другой стороны, у больных с развивающимся «дефектом» и избирательным «истощением» функциональных возможностей адренергических элементов можно предполагать уменьшение концентрации катехоламинов в центральной нервной системе. В этом случае при поступлении импульсации высвобождается недостаточное количество катехоламинов и к адренергическим рецепторам соответственно поступает недостаточное количество медиатора, следствием этого является ослабление функций адренергических элементов мозга.

Полученные данные не позволяют думать о снижении возбудимости адренергических рецепторов, так как адреномиметики (фенамин, фенатин, пиридрол), непосредственно воздействующие на рецепторы, у этих больных несколько активируют функции адренергического субстрата.



Только у больных с очень глубоким шизофреническим дефектом отмечается отсутствие эффекта или парадоксальное действие адренергических препаратов. Можно предполагать, что в этих случаях имеет место снижение или извращение реактивности центральных адренергических рецепторов.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных шизофренией с галлюцинаторно-паранойдным синдромом резерпин вызывает эффект, отличный и даже противоположный его действию у здоровых лиц.

Многие исследователи при изучении механизма центрального влияния резерпина в экспериментах на животных отмечают двухфазность его действия на электрическую активность мозга. Первая фаза продолжается в течение 20—40 мин после приема резерпина и характеризуется десинхронизацией корковой ЭЭГ. В этой стадии выявляется возбуждение ретикулярной формации среднего мозга, гиппокампа и отчасти гипоталамуса (Э. С. Толмасская, Л. М. Дыкман, В. В. Аршавский, 1965; Himwich, 1965). Вторая фаза развивается примерно через 1 ч после приема резерпина и характеризуется преобладанием на ЭЭГ медленных волн и подавлением реактивности.

При исследовании действия резерпина у людей большинство авторов отмечают увеличение синхронизации и замедление биоэлектрических колебаний, появление регулярного альфа-ритма с последующим его замедлением, подавление реакции активации ЭЭГ. Тот же эффект наблюдается у больных шизофренией при курсовом лечении резерпином.

В наших исследованиях первая доза резерпина вызвала описанную активацию, что обычно сочеталось с клиническим ухудшением состояния больных, но применение препарата в течение 2—3 сут у части больных вело к снижению активации и появлению синхронизированных колебаний на ЭЭГ. Некоторые авторы также отмечали, что первые введения резерпина у больных шизофренией могут вызвать период усиления психопатологических симптомов, которые исчезают при продолжении терапевтического курса (Himwich, 1965).

Учитывая описанный двухфазный механизм фармакологического действия резерпина, можно думать, что в наших исследованиях отмечалась усиленная и гораздо более длительная по продолжительности относительно нормы первая фаза его действия (фаза активации).



Рассмотрение механизмов действия резерпина на клеточном уровне помогает найти объяснение активности ряда патологических изменений, возникающей у психически больных на начальных этапах его использования. Основным принципом центрального действия резерпина, как мы упоминали выше, является высвобождение из связанного состояния во внутриклеточных гранулах биогенных аминов — норадреналина и серотонина. Резерпин препятствует также активному захвату гранулами свободных биогенных аминов (Dahlström, Fuxe, 1964; Glowinski e. a., 1966; Axelrod e. a., 1966). Оказавшиеся свободными биогенные амины сразу же подвергаются разрушительному действию МАО.

Указанный процесс ведет к резкому снижению содержания в центральной нервной системе катехоламинов и серотонина, что и является причиной седативного эффекта резерпина.

Таким образом, в норме катехоламины, высвобожденные резерпином, лишены физиологической активности, так как они подвергаются действию МАО (Glowinski e. a., 1966; Axelrod e. a., 1966). Как правило, это высвобождение не сопровождается симпатомиметическим эффектом. Однако первая фаза действия больших доз резерпина на животных — фаза активации, очевидно, объясняется массивным высвобождением норадреналина и неполным в связи с этим разрушением его МАО. По данным Scheckel и Boff (1966), возрастание поведенческой и ЭЭГ активности под влиянием резерпина наблюдается только тогда, когда высвобожденный норадреналин в недостаточной степени метаболизируется МАО.

Аналогичное активирующее действие резерпина на поведение и биотоки мозга можно получить и при искусственном подавлении активности МАО ингибиторами этого фермента (В. Я. Гриштейн и др., 1962).

Таким образом, можно считать, что у большинства исследованных больных психозами с галлюцинаторно-параноидным синдромом имеется ослабление в головном мозге функций МАО. На этом фоне высвобожденный под влиянием резерпина из внутриклеточных запасов норадреналин, а также, очевидно, и серотонин, частично остаются в активной форме, что приводит к явлениям активации деятельности центральной нервной системы.

При продолжении приема резерпина количество высвобождаемых биогенных аминов уменьшается (так как ис-



тощаются их запасы) и ослабленная ферментная система МАО начинает полностью их метаболизировать, вследствие чего развивается седативный эффект резерпина.

Длительность активирующего действия резерпина у больных шизофренией, очевидно, зависит от степени ослабления функций МАО. Однако явления активации функций центральной нервной системы резерпин вызывает не у всех больных шизофренией. У небольшой части исследованных больных с более длительным и злокачественным течением процесса резерпин не оказывал активирующего влияния. Можно думать, что в этих случаях уже начинается процесс истощения адренергических элементов мозга (что подтверждается результатами исследований), вследствие чего снизилось содержание катехоламинов в центральной нервной системе. Поэтому резерпин преимущественно высвобождает серотонин, который, по мнению большинства авторов, обладает успокаивающим, седативным действием (Е. А. Громова, 1966).

Известно, что использование препаратов группы ингибиторов МАО у больных шизофренией при наличии выраженных галлюцинаторных и бредовых расстройств ведет к их обострению, ухудшению состояния больных.

Применение ингибиторов МАО при депрессивных состояниях в рамках шизофрении вызывает обострение процесса, иногда с развитием бреда и галлюцинаций (Г. В. Столяров, 1964). Характерно, что после предварительного введения ингибиторов МАО нужна гораздо меньшая доза психотомиметиков для развития психотического состояния, которое в этом случае бывает ярко выраженным (Himwich, Himwich, Costa, 1960).

В наших исследованиях ингибитор МАО парнат вызывал двоякого рода результаты. С одной стороны, явления дальнейшей активации ряда биоэлектрических и вегетативных показателей у больных с повышенным тонусом адренергических структур центральной нервной системы, с другой — снижение реактивности у больных с явлениями дефекта адренергического субстрата мозга. Эти результаты можно объяснить следующим образом: у больных с возбуждением центральных адренергических элементов, очевидно, имеется повышенное содержание катехоламинов в области адренергических окончаний. Блокада МАО ведет к дальнейшему увеличению содержания норадреналина и серотонина. При этом преобладает количество свободного норадреналина. Следствием этого является дальнейшее по-



вышение активности адренергического субстрата ствола мозга. У больных с истощением центральных адренергических элементов и, очевидно, со снижением содержания катехоламинов в центральной нервной системе блокада МАО ведет к преимущественному накоплению свободного серотонина, следствием чего может явиться дезактивирующий эффект парната.

В данной трактовке наблюдавшихся фактов мы исходим из точки зрения о том, что свободный серотонин обладает седативным действием и снижает восходящую активацию сетевидного образования. Однако, как уже отмечалось выше, в литературе нет единой точки зрения на характер влияния серотонина на функции центральной нервной системы. Эти разногласия затрудняют окончательную оценку результатов проведенных исследований в отношении их влияния на серотонинергические механизмы мозга.

В то же время резерпин, как и парнат, помимо действия на адренергические элементы мозга, оказывает существенное влияние на серотонинергические механизмы мозга. Наибольшее количество серотонинергических элементов в центральной нервной системе концентрируется в области среднего мозга и лимбической системы (рис. 2), т. е. именно в тех структурах, функции которых, по нашим данным, главным образом изменяются при шизофрении. Однако Utena (1965), который изучал влияние амфетамина и хлорпромазина на обмен биогенных аминов в мозге в связи с эпидемией «амфетаминового психоза» в Японии, показал, что при возникновении поведенческих нарушений и при купировании их хлорпромазином уровень серотонина в гиппокампе не изменяется, хотя в других образованиях мозга он колеблется.

Полученные данные позволяют поддержать ту точку зрения, что нарушение серотонинергических механизмов мозга, несомненно, играет известную роль в патогенезе шизофренического процесса. При этом не исключена вероятность того, что одной из причин изменений серотонинергических механизмов центральной нервной системы при шизофрении является ослабление функций ферментной системы МАО.

Таким образом, при исследовании больных шизофренией с галлюцинаторно-параноидным синдромом был выявлен ряд характерных нарушений функций центральной нервной системы. К ним прежде всего относятся изменения



деятельности лимбической системы мозга. На патологию функций палеокортекса при шизофрении указывали Э. А. Костандов (1964), Т. П. Исакова (1965) и др.

Heath и Mickle (1960) при помощи вживленных электродов записывали биотоки различных глубоких отделов мозга у больных шизофренией. Наиболее характерные изменения были обнаружены авторами в виде пароксизмальных разрядов в структурах лимбической системы: перегородке, гиппокампе, миндалинах. Согласно этим наблюдениям во время обострения шизофрении, активации бреда и галлюцинаций отмечается увеличение частоты пароксизмальных разрядов. В то же время в период ремиссии они становятся реже или полностью исчезают. Использование у больных с вживленными электродами психотомиметиков вызывало одновременно с развитием у них психотического состояния также появление отчетливо регистрируемых на ЭЭГ спайкообразных разрядов в палеокортексе. Хлорпромазин купировал как психотическое состояние, так и изменения биотоков мозга лимбической области.

Heath и Mickle считают, что они выявили прямую корреляцию между патологической активностью лимбической системы и возникновением продуктивной психопатологической симптоматики. Согласно их наблюдениям, степень изменений ЭЭГ лимбических структур соответствует интенсивности поведенческих сдвигов.

Подтверждением этой точки зрения являются результаты работ ряда исследователей (Brazier, 1964; Sommer-Smith, 1968, и др.), которые, раздражая во время нейрохирургической операции различные отделы мозга, нашли, что электрическое раздражение гиппокампа у некоторых больных вызывает слуховые и обонятельные галлюцинации, бредовое толкование окружающего и нарушение памяти. На основании сопоставления и анализа приведенных выше фактов можно прийти к заключению, что нарушение функций некоторых отделов лимбической системы, очевидно, в первую очередь гиппокампа, является характерным для галлюцинаторно-параноидного синдрома различного генеза, в том числе и в рамках шизофрении.

Использование психофармакологических методов исследования показало, что описанная выше патология деятельности центральной нервной системы имеет непосредственную связь с нарушениями нейрохимических механизмов мозга и в первую очередь его адренергических функций.



## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БИОГЕННЫХ АМИНОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

У больных шизофренией исследовалась суточная экскреция с мочой основных катехоламинов — адреналина и норадреналина, а также изменение выделения этих аминов под влиянием эмоционального напряжения и целенаправленного использования различных фармакологических препаратов. Особенности метаболизма катехоламинов сравнивались в двух группах больных шизофренией. Первая группа — больные с активным шизофреническим процессом, как правило, с наличием продуктивной симптоматики, и вторая группа — больные, у которых в клинической картине преобладают симптомы шизофренического дефекта.

Адреналин и норадреналин определялись в моче флюорометрическим методом Эйлера и Лишайко в модификации В. В. Меньшикова<sup>1</sup>.

Для фармакологического воздействия на катехоламиновые системы организма использовались: фенамин 0,02 г per os, аминазин 0,05 г per os, резерпин 0,0005 г per os и парнат 0,02 г per os.

В качестве эмоциональной нагрузки использовался факт проведения судебно-психиатрической экспертизы.

У больных также изучались концентрация серотонина в крови и ее изменения под влиянием нагрузки резерпином (0,0005 г внутримышечно). Параллельно исследовались изменения концентрации в моче конечного продукта метаболизма серотонина 5-ОИУК. Исследовались главным образом больные с длительным шизофреническим процессом, но в момент обследования у всех испытуемых отмечалось наличие продуктивной симптоматики. Серотонин

<sup>1</sup> Исследования выполнял канд. мед. наук Г. Д. Забродин.



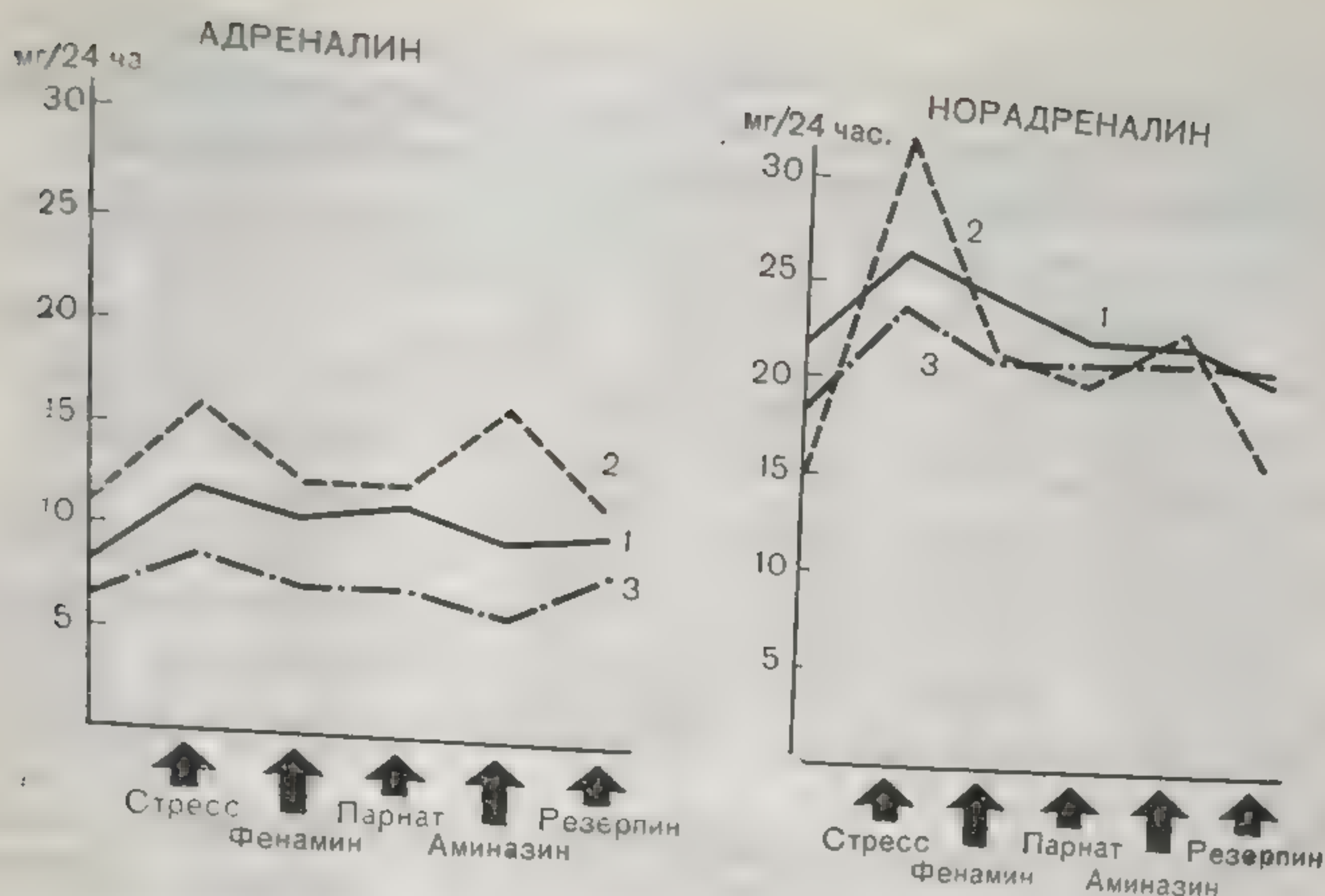


Рис. 26. Влияние эмоциональной и фармакологических нагрузок на суточную экскрецию с мочой адреналина и норадреналина у больных шизофренией.

1 — контрольная группа; 2 — больные первой группы; 3 — больные второй группы.

крови определялся методом Снайдера, Цвейга и Аксельрода, а 5-ОИУК в моче — методом Корфа с соавторами.

Катехоламины и 5-ОИУК определялись в моче, собранной за 24 ч. Сбор мочи начинался со второй утренней порции и заканчивался на следующие сутки сбором первой утренней порции. Все препараты назначались утром. Кровь на содержание серотонина исследовалась у одного и того же больного дважды: утром до использования препаратов и через 3 ч после внутримышечного введения 0,5 мг резерпина. Расчет концентрации серотонина производился на 1 мл крови. Аналогичными методами и с теми же нагрузками изучалась контрольная группа психически здоровых лиц.

Как видно на рис. 26, экскреция адреналина у больных шизофренией мало отличается от экскреции этого амина у здоровых лиц. В то же время выделение норадреналина при шизофрении оказалось несколько выше. При дополнительной эмоциональной нагрузке, в отличие от здоровых, у которых концентрация норадреналина в моче повышалась, у больных шизофренией отчетливых сдвигов в уровне его выделения выявить не удалось.



Этот факт, вероятно, свидетельствует об отсутствии и при шизофрении адекватной реакции гормонального звена адреналовой системы на эмоциональное напряжение.

Вместе с тем изучение влияния эмоциональной нагрузки на экскрецию порадrenalина выявило разницу между двумя группами исследованных больных шизофренией. Некоторое повышение уровня выделения порадrenalина в день проведения экспертной комиссии обнаруживалось у больных с активным шизофреническим процессом, хотя и здесь оно было относительно меньше, чем у здоровых лиц.

Таким образом, со стороны нейромедиаторного звена адреналовой системы при шизофрении выявилось отсутствие или слабость адекватной реакции в ответ на эмоциональную нагрузку.

При использовании фармакологических препаратов особенно отчетливые отклонения у больных шизофренией обнаружены при приеме резерпина.

Если у здоровых лиц использование резерпина практически не изменяло выделения с мочой нейромедиатора порадrenalина, то у больных шизофренией концентрация его в моче значительно повышалась.

Учитывая, что исходный фон содержания порадrenalина при шизофрении несколько ниже, чем у здоровых, а при использовании резерпина он значительно повышается, можно думать, что высвобожденный под влиянием резерпина из депо порадrenalин недостаточно подвергается распаду и выделяется главным образом в неизмененном виде. Этот вывод свидетельствует об определенной недостаточности ферментов, участвующих в распаде порадrenalина. При этом следует учитывать точку зрения многих исследователей о том, что высвобожденный резерпином из гранул порадrenalина разрушается главным образом МАО.

Это указывает на несостоятельность ферментной системы МАО у больных шизофренией.

Подтверждение этому предположению получено и при исследовании у больных шизофренией функций системы серотонина (табл. 8).

Фоновое содержание серотонина в крови больных шизофренией оказалось выше, чем у здоровых лиц. Однако если нагрузка резерпином вызывает у здоровых некоторое повышение концентрации серотонина, то у больных шизофренией, наоборот, наблюдается значительное снижение его уровня. В то же время экскреция 5-ОИУК при введении резерпина у больных шизофренией повышается мень-



Таблица 8

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СЕРОТОНИНА (5-ОТ) В КРОВИ (В НГ/МЛ)  
И ЭКСКРЕЦИИ 5-ОИУК С МОЧОЙ (МГ/СУТ) ПОД ВЛИЯНИЕМ  
РЕЗЕРПИНА (2,5 МГ)

Группа исследуемых	Определяемое вещество	Число обследуемых	До введения резерпина	После введения резерпина	Процент к контролю	p
Контрольная группа	5-ОТ	12	$260 \pm 14,37$	$282 \pm 23,62^*$	106	$<0,001$
	5-ОИУК	6	$4,84 \pm 0,66$	$7,04 \pm 1,36^{**}$	145	$<0,05$
Больные с реактивными состояниями	5-ОТ	19	$264 \pm 11$	$306 \pm 21^*$	116	$<0,001$
	5-ОИУК	8	$3,88 \pm 0,87$	$7,90 \pm 1,27^{**}$	204	$<0,05$
Больные шизофренией	5-ОТ	28	$335 \pm 2,53$	$283 \pm 7,36^*$	88	$<0,001$
	5-ОИУК	8	$4,59 \pm 0,75$	$5,86 \pm 1,07^{**}$	127	$>0,05$

\* Через 3 ч после введения резерпина.

\*\* В течение первых суток после введения резерпина.

ше, чем у здоровых, несмотря на значительное снижение уровня серотонина крови (рис. 27). При сопоставлении этих данных с результатами исследования больных с реактивными психозами выясняется, что у последних под влиянием резерпина не только не отмечается снижение концентрации серотонина в крови, а наоборот, она возрастает в большей мере, чем у здоровых (рис. 28).

Полученные данные позволяют считать, что у больных шизофренией, несмотря на высокий исходный уровень серотонина в крови, большая его часть находится в связанном, неактивном состоянии. При введении резерпина, который высвобождает биогенные амины из связанного состояния в гранулах, уровень серотонина в крови понижается. Однако, вероятно, не весь высвобожденный серотонин полностью проходит свойственные норме стадии распада, так как количество конечного продукта его обмена повышается незначительно.

Эти факты позволяют предполагать наличие у больных шизофренией недостаточности ферментов, обеспечивающих превращения в организме серотонина. Основным ферментом распада серотонина, как известно, является MAO. Следовательно, имеются основания предполагать также и недостаточность моноаминоксидаз, участвующих в метаболизме серотонина.



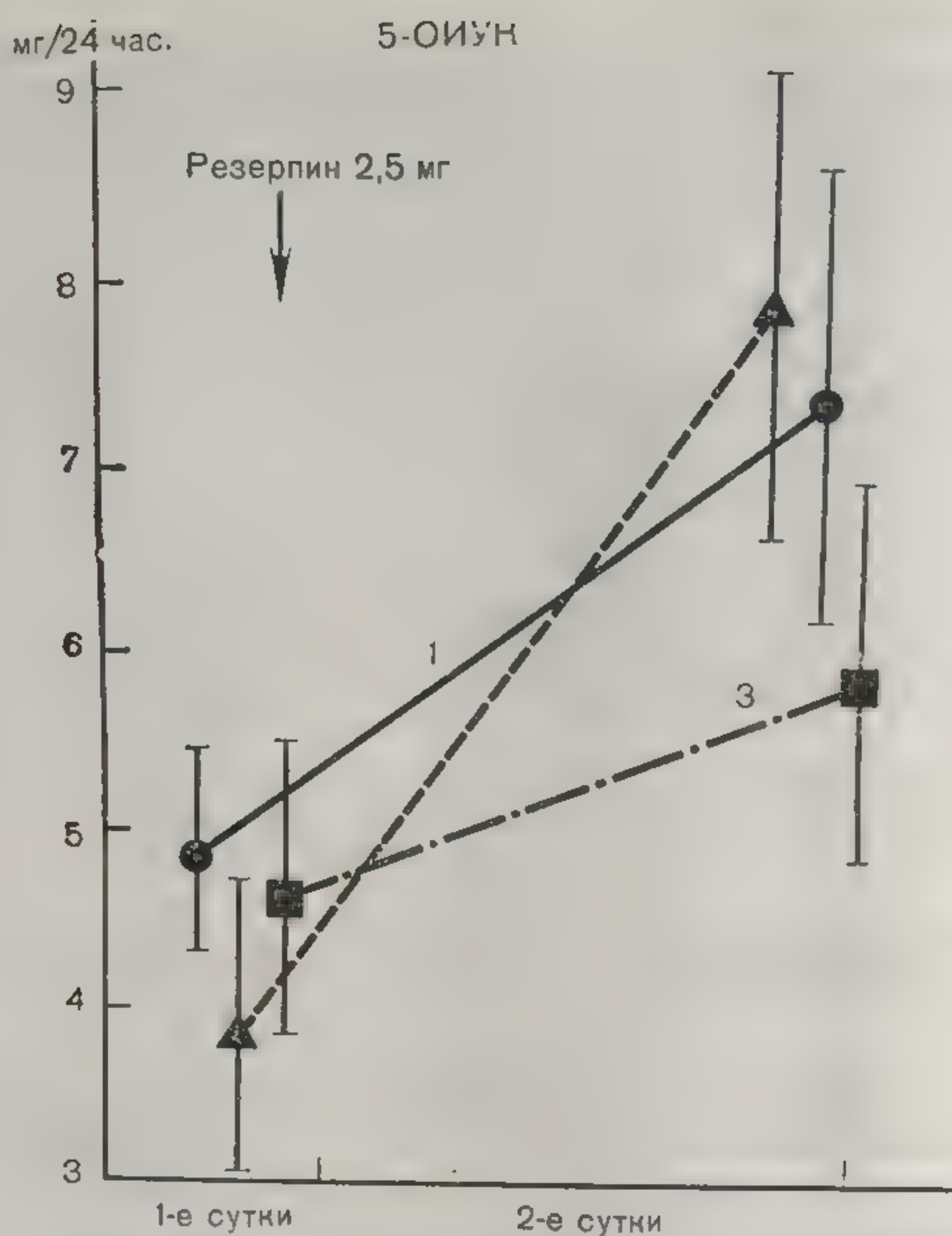


Рис. 27. Влияние резерпина на суточную экскрецию с мочой 5-ОИУК у здоровых лиц (1), больных реактивными психозами (2) и у больных шизофренией (3).

Вполне вероятно, что повышенное содержание серотонина у больных шизофренией, главным образом за счет его связанных, неактивных форм является следствием слабости системы MAO.

Снижение уровня серотонина у больных шизофренией после введения резерпина, сопровождающееся незначительным увеличением экскреции 5-ОИУК, позволяет предполагать, что вследствие недостаточности MAO метаболизм серотонина идет другим путем или же он остается незавершенным. В результате этих отклонений в организме создается возможность накопления побочных и промежуточных продуктов обмена серотонина, которые могут обладать токсическими свойствами.

Таким образом, результаты исследования функций систем биогенных аминов у больных шизофренией свидетель-



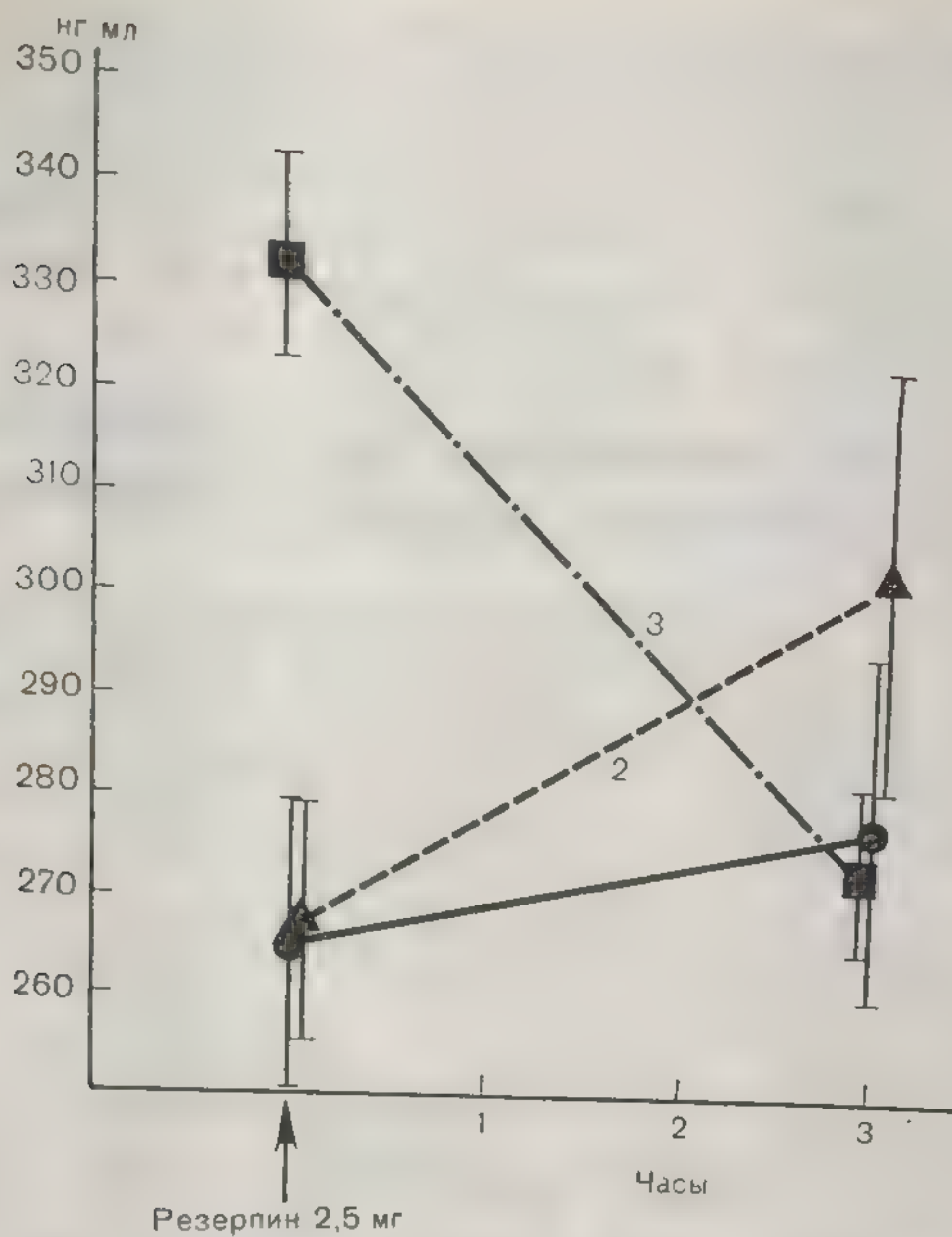


Рис. 28. Влияние резерпина на концентрацию серотонина в крови у здоровых лиц (1), больных реактивными психозами (2) и у больных шизофренией (3).

ствуют о значительных сдвигах в метаболизме и функциях катехоламинов и серотонина.

Прежде всего выявляется снижение реактивности адреналовой системы организма в ответ на адекватную нагрузку — эмоциональное напряжение. Фармакологический анализ позволил при этом уточнить, что важнейшей стороной нарушений функций в системах катехоламинов и серотонина является недостаточность ферментов распада и, в частности, ферментов группы МАО, участвующих в метаболизме катехоламинов и в превращении серотонина. Эти результаты полностью совпадают с теми данными, которые были получены при нейрофармакологических исследованиях больных шизофренией.



## ОСНОВНЫЕ НАРУШЕНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Сопоставление результатов исследования нейрохимических механизмов мозга и особенностей метаболизма биогенных аминов на периферии организма у клинически дифференцированных групп больных шизофренией с некоторыми литературными сведениями дает нам возможность высказать предположение о взаимосвязи характера течения болезни и формирования некоторых ее синдромов с конкретными нарушениями нейрохимических процессов в центральной нервной системе.

Так, изучение деятельности нейрохимических систем мозга на различных этапах шизофренического процесса, как было показано в главе VI, позволило выявить определенную связь изменений функций центральных адренергических структур с типом течения и стадией заболевания. При этом мы обратили внимание на то, что в остром периоде заболевания, независимо от вида преобладающего синдрома, обнаруживается патологическое возбуждение центральных адренергических элементов. По мере течения болезненного процесса в зависимости от его тяжести наблюдается постепенное ослабление, «истощение» адренергических структур мозга. Этот процесс первоначально имеет избирательный характер, развивается лишь в отдельных участках адренергического субстрата, индивидуальных по своей локализации в каждом случае.

Таким образом, на промежуточных этапах течения шизофрении наблюдается своеобразная «функциональная мозаика» центральных адренергических элементов, когда одни из них возбуждены, а другие находятся в различной степени истощения. Подобная дисфункция стволовых отделов мозга имеет отражение в клиническом состоянии больных шизофренией, в дезинтегрированных реакциях на раздражители, в извращении эффекта некоторых функциональных и фармакологических проб.



В соответствии с прогрессированием шизофренического процесса и развитием симптомов клинического дефекта наблюдается более генерализованное снижение функций, т. е. дальнейшее истощение адренергических элементов. Результаты проведенных исследований позволяют думать, что многие клинические симптомы так называемых «конечных» состояний при шизофрении имеют прямую связь с неполноценностью адренергических механизмов.

Установленная динамика изменения функций центральных адренергических структур мозга в связи с этапами прогрессирующего заболевания свидетельствует о непосредственном участии патологии центральных адренергических механизмов в патогенезе шизофренического процесса. Однако не следует думать, что смена описанных стадий нарушений деятельности катехоламинных систем мозга всегда имеет тесную связь с длительностью болезни. Очевидно, в этом процессе ведущую роль играет тип течения болезни, ее прогрессивность и «злокачественность». При благоприятном течении шизофрении явления истощения катехоламинных систем мозга могут не развиваться очень долго и наоборот, при злокачественном ее течении, особенно при ядерной шизофрении, уже на начальных стадиях болезни на первый план могут выступать явления недостаточности адренергических структур центральной нервной системы.

В периферических катехоламинных системах больных шизофренией также обнаружился сдвиг, соответствующий изменениям функций центральных адренергических структур. Использование психотропных препаратов продемонстрировало, что изменения уровня экскреции катехоламинов и их периферического метаболизма у больных шизофренией имеют прямую связь с нарушением деятельности центральных регулирующих механизмов.

Исследование функций холинергических структур мозга при шизофрении также выявило некоторую патологию. Вместе с тем не удалось обнаружить существенного различия в изменении деятельности холинергических элементов при активном шизофреническом процессе и в состоянии выраженного шизофренического дефекта. Это позволяет предположить, что изменение функций холинергических механизмов не имеет прямой связи с течением шизофрении и не определяет смены ее этапов.

Проведенные исследования продемонстрировали также, что метаболизм и функции серотонина при шизофрении



также изменены. Есть основания думать, что нарушения в серотониновых системах организма имеют непосредственную связь с недостаточностью ферментов группы МАО.

Однако необходимо помнить, что деятельность адренергических, серотонинергических и холинергических систем мозга очень тесно взаимосвязана, и поэтому патология одной из них неизбежно влечет за собой изменение функций других.

Так, например, было показано, что высвобождение норадреналина служит стимулятором для выделения ацетилхолина в холинергических окончаниях и соответственно повышения холинергической активности (Burn, 1968).

С другой стороны, в метаболизме катехоламинов и серотонина принимают участие ферменты одной и той же группы — моноаминоксидазы. Более того, в последнее время становится все более очевидной тесная взаимосвязь функций катехоламиновых и серотониновых систем организма.

Но сказанное выше не исключает, однако, и наличия изменений собственно центральных холинергических и серотонинергических механизмов при шизофрении и их роли в формировании клинической картины заболевания.

Как можно было видеть, изложенные выше исследования позволили нам выявить некоторые общие закономерности патологии нейрохимических механизмов мозга при шизофрении, а также показать значительную роль нарушений нейрохимических процессов центральной нервной системы в патогенезе заболевания.

В дальнейшем нас интересовал вопрос, какой же конкретный характер носит нарушение адренергических структур мозга при шизофрении, какие именно звенья адренергических процессов мозга поражаются и влекут за собой изменения деятельности центральной нервной системы в целом. Ответ на этот вопрос играет большую роль не только в плане изучения патогенеза шизофрении и других психопатологических состояний, но также имеет большое значение для осуществления целенаправленного лечения психических заболеваний.

Проведение психофармакологических проб позволяет предположить, что в стадии возбуждения адренергического субстрата мозга в адренергических нейронах имеется увеличение концентрации катехоламинов, что приводит к активации и повышению возбудимости этих структур, в результате чего в дальнейшем развивается их истощение —



«дефект». Что же является причиной накопления катехоламинов в адренергических элементах?

Аминазин в наших исследованиях оказывал благотворный эффект, нормализуя ряд функций. Исходя из механизма действия аминазина, блокирующего выход катехоламинов из гранул в нервных окончаниях и прохождение их через мембрану к синапсам, надо думать, что у исследованных больных повышен уровень катехоламинов именно в синаптических центрах центральной нервной системы.

Перенасыщение катехоламинами может быть обусловлено тремя основными причинами: а) избыточным их синтезом; б) затруднением их высвобождения из депо; в) недостаточностью ферментных систем, их разрушающих.

Рассмотрим, какой из этих механизмов имеет место у исследованных больных. Активирующий эффект начальных доз резерпина заставляет предполагать недостаточность распада внутриклеточных катехоламинов.

В норме выделенные под влиянием резерпина из гранул в нервных окончаниях норадреналин и серотонин сразу же метаболизируются МАО, что и обуславливает седативный эффект препарата. При комбинации резерпина с ингибиторами МАО возникает резкое возбуждение животного, объясняющееся тем, что в этом случае высвобожденный норадреналин не разрушается и функционирует как медиатор. По аналогии с этими фактами можно думать, что активирующий эффект начальных доз резерпина у больных шизофренией, напоминающий эффект центральных адреностимуляторов, обусловлен эндогенной слабостью системы МАО, недостаточностью вследствие этого разрушения выделенных из гранул катехоламинов, что приводит к временному возрастанию количества функционирующего медиатора.

Результаты исследования метаболизма биогенных аминов на периферии организма у больных шизофренией и особенно характер изменений в периферических катехоламиновых и серотониновых системах, возникающих при целенаправленных фармакологических воздействиях, также указывают на недостаточную активность ферментов распада, в частности моноаминоксидаз.

Таким образом, результаты наших исследований позволяют предположить, что при шизофрении наблюдается ослабление в центральной нервной системе активности фермента МАО, который играет существенную роль в метаболизме катехоламинов и серотонина мозга (схема 4). Brodie



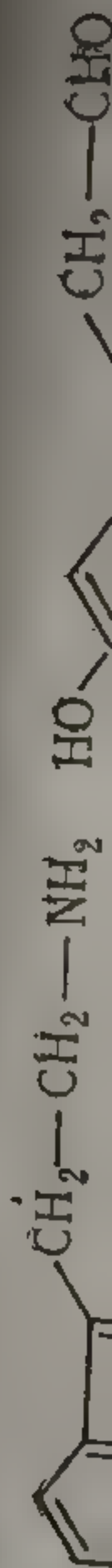
и Beaven (1963) выдвинули концепцию, согласно которой МАО отводится важная роль фермента, предупреждающего действие непрерывно вырабатываемого норадреналина на рецептор. Согласно представлениям этих авторов, МАО, разрушая катехоламины, диффундирующие из гранул, регулирует постоянный уровень катехоламинов, находящихся в связанном состоянии.

Можно думать, что в острых стадиях шизофрении под влиянием недостаточности системы МАО в некоторых отделах центральной нервной системы происходит увеличение содержания катехоламинов, возможно, в клетках и синапсах, что вызывает возбуждение их деятельности, перенапряжение, сменяющееся последующим истощением.

Представляет интерес вывод, к которому пришел Zeller (1962). Он считает, что при изменении концентрации аминов в нервных клетках, вызванном сдвигом в функциях МАО, активность клетки должна изменяться как количественно, так и качественно, т. е. в этих случаях имеет место не только ослабление или усиление деятельности нервной системы, но и нарушение и извращение ее работы.

Это понятно, так как при нарушении активности МАО речь идет не только об изменении концентрации биогенных аминов в нервных клетках, но и о качественных сдвигах, об образовании продуктов их обмена, не имеющих места в норме. Так, по мнению А. М. Утевского (1964) и В. З. Горкина (1967), при ослаблении моноаминоксидаз возникает возможность появления в ходе обмена биогенных моноаминов соединений с новыми, характерными для них свойствами. В частности, в условиях блокирования МАО происходит окисление катехоламинов тканевыми ферментами с образованием веществ хиноидного типа (А. М. Утевский, 1964). В то же время известно, что продуктами хиноидного пути обмена катехоламинов являются вещества, обладающие психотомиметическим эффектом, в том числе адренохром и адренолютин.

Следовательно, ослабление активности МАО в некоторых отделах мозга ведет не только к повышению концентрации биогенных аминов, в том числе норадреналина, в соответствующих нейронах и нервных окончаниях, но и вызывает образование новых продуктов обмена, которые значительно видоизменяют работу рецепторов, что может привести к существенным поведенческим и психическим сдвигам.





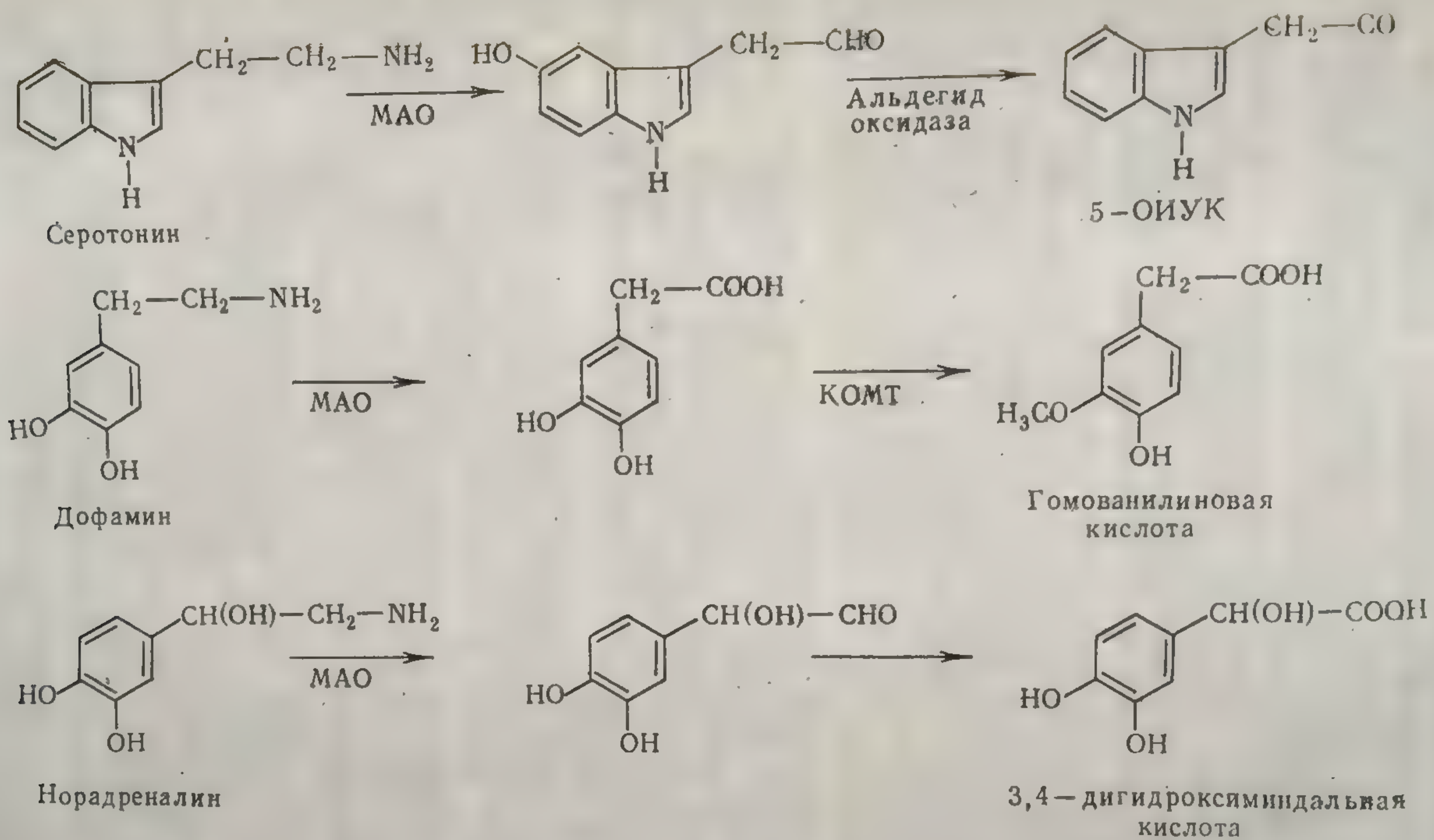


Схема 4. Метаболизм серотонина и катехоламинов.



Таким образом, предполагаемое нами ослабление активности МАО мозга у больных шизофренией может иметь следствием не только возбуждение соответствующих нервных элементов с последующим их истощением, но и «извращение» деятельности нервных структур и образование «патологических медиаторов», обладающих психотомиметическими свойствами.

Процесс снижения функциональных возможностей центральных адренергических структур, ослабление их реактивности, которое обнаруживается на отдаленных этапах шизофрении или при ее злокачественном течении, обусловлено падением уровня катехоламинов, в то время как чувствительность постсинаптических образований адренергической природы долгое время остается сохранной. В пользу этого предположения говорит тот факт, что у ряда больных с явлениями дефекта психики и выпадением некоторых центральных адренергических функций адреностимуляторы оказывают свойственный им активирующий эффект, нормализуя ряд показателей.

И лишь на отдаленных этапах шизофрении с неблагоприятным течением процесса наблюдается нарушение функций собственно адренергических синапсов и рецепторов центральной нервной системы, когда центральные адреностимуляторы оказывают несвойственный им, парадоксальный эффект.

Исследования больных шизофренией выявили не только изменения функций центральной нервной системы, связанные с общим течением шизофренического процесса и его этапами, но и показали наличие нарушений деятельности мозга, характерных для определенных форм шизофрении. Так, у больных галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении отмечаются значительные сдвиги в деятельности лимбической системы мозга и в первую очередь, очевидно, гиппокампа. Нарушение функций палеокортекса у исследованных больных имеет прямую связь с наличием патологической функциональной системы — «патодинамической структуры бреда».

Химическая стимуляция адренергических элементов мозга углубляла обнаруженные нарушения характера реакций на раздражители, адресованные к различным функциональным системам.

С другой стороны, тормозящее воздействие на адренергический субстрат подавляло одни и высвобождало другие реакции, связанные с различными системами и формами



деятельности, что приводило к некоторой нормализации внутрицентральных взаимодействий и сдвигу в сторону правильного соотношения между реакциями на раздражители, воздействующие на различные функциональные системы.

Избирательное подавление амигдалиной реакций на раздражители, адресованные к бредовой системе больного, и усиление этих реакций под влиянием адреностимуляторов заставляют нас думать, что важным фактором в формировании и поддержании патодинамической структуры бреда является возбуждение центральных адренергических элементов.

Необходимо подчеркнуть, что под влиянием центральных адренотропных препаратов у больных значительно изменялся характер реакций на эмоционально значимые раздражители. Эти факты демонстрируют, что у исследованных нами больных воздействие на адренореактивные элементы мозга оказывает также влияние и на функции лимбической системы.

В то же время известно, что адреночувствительные структуры центральной нервной системы в основном сконцентрированы в области ретикулярной формации ствола мозга и гипоталамуса. В области лимбических образований, в частности в гиппокампе, количество адренергических элементов очень невелико. На основании этого можно думать, что дисфункция лимбических структур у больных галлюцинаторно-параноидной шизофренией имеет прямую связь с патологическим влиянием со стороны адренергического субстрата ствола мозга.

Другими словами, «пейсмейкером», начальным и ведущим звеном патологического состояния, и в этих случаях, очевидно, является нарушение функций адренергического субстрата мозга.

При изучении механизма центрального действия психотомиметиков и, в частности, ДЛК мы получали факты, свидетельствующие о значительном нарушении под его влиянием функций гиппокампа и, возможно, других образований палеокортекса. Как известно, при экспериментальном психозе, вызываемом ДЛК, преобладает галлюцинаторно-параноидный синдром.

Проведенное некоторыми авторами изучение биотоков глубоких структур мозга при шизофрении показало, что при галлюцинаторно-параноидном синдроме регистрируются патологические разряды в гиппокампе, которые из-



меняются в соответствии с обострением или облегчением болезненного процесса (Adey, 1964, и др.).

Таким образом, мы можем прийти к заключению, что нарушение функций лимбических образований, в частности гиппокампа, является типичным для галлюцинаторно-параноидного синдрома.

С другой стороны, как показали исследования, ведущим звеном в генезе кататонического ступора является нарушение деятельности сетевидного образования среднего мозга. Различные нейрофармакологические воздействия на функции ретикулярной формации среднего мозга приводили к изменению кататонического синдрома: его купированию или углублению.

В результате нейрохимического анализа выявилось, что в организации двигательной заторможенности и мутизма принимают участие как адренергические, так и холинергические элементы ствола мозга. Однако наблюдение за динамикой процесса позволяет предположить, что триггерным механизмом этого целостного патологического состояния также служит изменение функций катехоламинных систем в определенных отделах мозга.

Не исключена вероятность, что в патогенезе ступорозных состояний некоторую роль может играть изменение функций стриопаллидарной системы, деятельность которой, как выяснилось в последние годы, имеет непосредственную связь с одним из катехоламинов — дофамином.

Однако при описанных синдромах шизофрении, помимо характерных для них патологических отклонений деятельности центральной нервной системы, безусловно, обнаруживаются также и функциональные сдвиги, свойственные шизофреническому процессу вообще, его течению и трансформации. Таким образом, наши исследования продемонстрировали, что имеются определенные сдвиги в функциях нейрохимических систем мозга, которые свойственны шизофреническому процессу, главным образом это изменения деятельности катехоламиновых систем мозга. Характер этих изменений зависит от типа течения шизофрении, ее этапа, остроты процесса и т. д.

С другой стороны, локализация этих патологических сдвигов в центральной нервной системе, вторичное вовлечение в процесс других нейрохимических и нейрофизиологических систем мозга, по всей вероятности, вносят свои особенности в возникновение конкретной формы заболевания, его ведущего синдрома.

# НЕЙРОС ФУНКЦ ЦЕНТРА ПРИ РЕ

Предметом  
хотические  
ческой, эмо  
Известно  
все клиничес  
ческих болез  
в клинике  
итомокомпле  
цесса.

Врачи, разумеется, знают, как часто трудно и даже невозможно поставить диагноз между двумя заболеваниями. И лишь тщательная работа с медицинской историей болезни и тщательный осмотр позволяют поставить правильный диагноз.

Современные  
наковых сим  
генетические  
ве многолетни  
нию, что боль  
являются несл  
чертами облад  
состояний, а т  
торые наклады  
картину забол

Изучение п  
ет интерес не  
венпо психогс



## НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ РЕАКТИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Предметом исследования настоящей главы явились психотические состояния, возникающие под влиянием психической, эмоциональной травмы.

Известно, что при реактивных психозах встречаются все клинически нейтральные симптомы и синдромы психических болезней (Н. И. Фелинская, 1968). Очень часто в клинике реактивных состояний наблюдаются симптомокомплексы, характерные для шизофренического процесса.

Врачи, работающие в клинике реактивных состояний, знают, как часто на основе психического статуса больного трудно и даже невозможно провести дифференциальный диагноз между шизофренией и реактивным психозом. И лишь тщательное изучение анамнеза, наблюдение за динамикой болезни, результатами лечения и т. д. позволяют поставить правильный диагноз.

Современная патофизиология считает, что в основе одинаковых симптомов и синдромов лежат идентичные патогенетические механизмы. Н. И. Фелинская (1968) на основе многолетних исследований также приходит к заключению, что большинство синдромов реактивных психозов являются неспецифичными. Как правило, специфическими чертами обладают механизмы генеза и течения реактивных состояний, а также некоторые характерные симптомы, которые накладывают определенный отпечаток на целостную картину заболевания.

Изучение патогенеза реактивных психозов представляет интерес не только для исследования механизмов собственно психогенных реакций, но и для понимания общего



патогенеза психических заболеваний, в том числе и в фрейдизме.

При реактивных состояниях мы хорошо знаем основную этиологическую причину, которая вызвала заболевание, что значительно облегчает проведение соответствующих исследований.

Таким образом, реактивные психозы являются своеобразной «моделью» для изучения и понимания механизмов формирования психопатологических состояний.

Причиной возникновения реактивных психозов, как известно, являются различные жизненные конфликты, психическая травма, эмоциональное напряжение, т. е. те разнородные ситуации, которые в последние годы физиологами оцениваются как ситуации, вызывающие эмоциональный стресс. Давно известно, что острое, шоковое или хроническое эмоциональное переживание, главным образом на основе отрицательных эмоций, может привести к развитию различных болезненных состояний: сердечно-сосудистых, кожных, желудочно-кишечных и нервно-психических.

Очевидно, формирование различных патологических процессов в аналогичных стрессовых ситуациях обусловлено индивидуальными особенностями организма и развивается по принципу «locus minoris», т. е. в тех органах и системах, компенсаторные возможности которых почему-либо недостаточны.

И. П. Павлов (1932) уделял особое внимание действию «чрезвычайных раздражителей» на первую систему, которые могут вызвать срыв высшей нервной деятельности и развитие тяжелых поражений ряда органов и систем. Учение И. П. Павлова о срыве высшей нервной деятельности легло в основу большой серии работ отечественных исследователей. Широко известны, в частности, работы М. К. Петровой. В ее опытах исследовалось влияние перенапряжения процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий и срывов высшей нервной деятельности на организм экспериментальных животных. У собак, которым предъявлялись задачи, вызывавшие систематическое перенапряжение нервной системы, развивалось выраженное невротическое состояние, сопровождавшееся рядом вегетативных и соматических нарушений.

Огромное число работ посвящено изучению роли нарушения функций нервной системы в развитии различного рода патологии.



Наряду с учением о срывах высшей нервной деятельности большое значение в понимании механизма формирования реактивных состояний имеет теория доминанты. Понятие о доминанте как о ведущем принципе функционирования нервной системы экспериментально и теоретически обосновал А. А. Ухтомский (1923). Согласно его наблюдениям, длительное или сильное воздействие афферентных импульсов вызывает формирование в центральной нервной системе «фокуса повышенной возбудимости». Этот фокус притягивает волны возбуждения, циркулирующие в центральной нервной системе, и усиливает за счет них свое возбуждение. «В связи с формированием доминанты к ней как бы стекает вся энергия возбуждения из прочих центров и тогда эти последние оказываются заторможенными вследствие бессилия реагировать» (А. А. Ухтомский, 1923). Однако А. А. Ухтомский подчеркивал, что не следует представлять себе доминанту как топографически единый пункт. Напротив, она представляется скорее как определенная констелляция центров с повышенной возбудимостью в различных этажах головного и спинного мозга.

Очень важно, что доминанта центральной нервной системы может формироваться не только под влиянием афферентных импульсов, но и при действии различных эндогенных и экзогенных гуморальных факторов, а у человека — в связи с сигналами из второй сигнальной системы. Свойство нервной системы формировать очаги доминантного возбуждения играет большую роль в возникновении различных патологических состояний, особенно патологии высшей нервной деятельности. Если в норме особенности доминантного очага способствуют лучшему приспособлению организма к условиям среды, то создание патологической доминанты нередко нарушает такие приспособительные реакции, способствует возникновению и углублению ряда патологических процессов, может привести к появлению их рецидивов (Г. И. Косицкий, В. М. Смирнов, 1970).

Несомненно, что при психической травме в центральной нервной системе возникает доминантный очаг возбуждения, который и может явиться основой генеза патологического состояния. Развитием учения о доминанте является представление о патодинамической структуре психопатологического состояния (А. Г. Иванов-Смоленский, 1955) и, в частности, патодинамической структуре реактивных состояний (Э. А. Костандов, 1961).



Согласно современным представлениям, в основе механизмов реактивного состояния лежит комплекс возбужденных очагов, расположенных на различных этажах центральной нервной системы, имеющий тесную связь психотравмирующей ситуацией. Изучение нейрофизиологических механизмов формирования доминантного возбуждения показало, что в зоне доминантного очага отмечается конвергенция ответов на раздражение разных модальностей и усиление имеющейся активности под влиянием афферентных воздействий.

Важную роль в этом усилении активности играют потоки афферентных импульсов, приходящие из ретикулярной формации ствола мозга (Г. И. Косицкий, В. М. Смирнов, 1970).

Таким образом, в настоящее время сложилось довольно четкое представление о характере нейрофизиологических сдвигов, вызываемых эмоциональным стрессом.

Однако несомненно, что эмоциональное перенапряжение сопровождается и рядом характерных гуморальных отклонений. В результате многочисленных исследований уже не вызывает сомнения, что симпато-адреналовая система — это основная и первая гуморальная система организма, которая реагирует в ситуациях, требующих напряжения и особенно эмоционального напряжения. Однако имеются различные колебания в направленности адреналовой реакции, в преобладании выделения того или иного катехоламина. Характер стрессовой ситуации также накладывает определенные отпечатки на отклонения в функциях симпато-адреналовой системы. Более того, имеются факты об индивидуальных типах реагирования на действие стресса.

Так, например, у лиц со склонностью к депрессивным реакциям обнаруживается более слабая адреналовая реакция во время стресса.

Наоборот, при появлении элементов активной или агрессивной реакции преобладает выделениенорадреналина (Frankenhaeuser, 1970).

Изучение метаболизма катехоламинов на периферии организма проводилось не только в стресс-ситуациях, но и при патологических состояниях, возникающих в результате стресса, в частности, при реактивных психозах. Было показано, что уровень метаболизма катехоламинов определяется типом течения реактивных психозов. У больных с подострым течением заболевания показатели экскреции



КА и их метаболитов повышены, что характерно для активации симпато-адреналовой системы, а у больных с затяжным типом течения эти показатели значительно снижены, что соответствует угнетению и истощению симпато-адреналовой системы (Н. А. Иванов, 1967).

Однако не вызывает сомнений, что патогенез психических заболеваний, в том числе реактивных психозов, в первую очередь связан с изменением функций центральной нервной системы.

Для выполнения основных задач исследования представлялось необходимым изучить особенности функций нейрохимических систем мозга, главным образом его катехоламинных структур при реактивных состояниях. При этом учитывалось, что многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что в формировании реакции организма в условиях эмоционального стресса в первую очередь принимают участие адреналовые системы (Э. Ш. Матлина, 1972; Levi, 1970; Frankenhaeuser, 1970, и др.). В то же время остается неясным, почему в одних случаях при эмоциональном напряжении, психической травме и других видах стресса возникает адекватная психологическая реакция с соответствующими временными сдвигами функций некоторых систем, в других — развиваются различные по своей форме, тяжести и течению устойчивые патологические состояния ряда органов и систем, в том числе и тяжелые психотические состояния. Выяснение этого вопроса, как нам представляется, может помочь вскрытию патогенеза психогенно возникших психопатологических состояний.

Учитывая ведущую роль адреналовых систем в формировании реакции на стресс-ситуацию, особенно на эмоциональный стресс, а также роль нарушений метаболизма и нейромедиаторных функций биогенных аминов в патогенезе психопатологических состояний вообще, мы исходили из того, что развитие психических расстройств под влиянием психотравмирующей ситуации может быть связано с какими-то индивидуальными особенностями функций адренергических и серотонинергических систем у этих субъектов. В связи с этим было проведено сравнительное изучение деятельности адреналовых и серотониновых систем у больных с реактивными психозами и у лиц, находящихся в аналогичной психотравмирующей ситуации, но дающих на нее нормальную, психологически адекватную реакцию.



## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ И ЭТАПАХ ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

В настоящем разделе работы исследовано 92 больных различными формами, вариантами и характером течения реактивных психозов<sup>1</sup>. Все изучавшиеся больные в прошлом не переносили никаких психических заболеваний. Впервые психотические расстройства возникли у них в условиях психотравмирующей ситуации. Обязательным условием отбора больных было отсутствие применения лечебных препаратов в течение 3—4 нед до исследования. В структуре психического статуса больных преобладали депрессия, галлюцинаторно-параноидные расстройства и ступорозный синдром.

Наряду с больными реактивными психозами изучалась группа здоровых лиц (27 человек), которые находились в тех же условиях, что и больные, и перенесли аналогичную психическую травму, не вызвавшую, однако, у них реактивного состояния.

В процессе исследования использовалась полиграфическая регистрация ЭЭГ, ЭКГ, КГР, дыхания и в некоторых случаях электромиограммы (ЭМГ). На фоне регистрации указанных показателей предъявлялись раздражители: свет, звук и слова различного смыслового значения — «индифферентные», «ситуационные», связанные с психотравмирующей ситуацией и «бредовые», имеющие отношение к бредовым переживаниям больного (при наличии параноидного синдрома). Для изучения функционального состояния адренергических структур мозга использовались соответствующие психофармакологические препараты. С этой целью применялись: фенамин (10 мг per os), адреналин (до 1 мл 0,1% раствора) подкожно, резерпин (0,25 мг per os), парнат (10—25 мг per os).

Проведение корреляций между результатами исследований и данными клинического анализа показало, что функциональное состояние центральных адренергических систем имеет связь не столько с формой реактивного психоза, сколько с характером его манифестации, типом и этапом течения.

<sup>1</sup> Исследования проводились совместно с канд. мед. наук Я. Е. Свириновским.



Однако полностью отрицать взаимосвязь формы психоза с функциональным состоянием катехоламиновой системы не следует, так как тип и этап течения реактивного состояния часто в значительной мере определяют и его ведущий синдром. В то же время наблюдения показывают, что реактивное состояние, проходя этапы от острого процесса к подострому и затяжному, может выражаться в одном и том же ведущем синдроме, клиническая характеристика которого, однако, претерпевает определенные изменения (Н. И. Фелинская, 1968).

Все исследованные больные с психогенными психопатологическими состояниями были разделены на две группы. В первую группу (54 человека) вошли больные реактивными состояниями, отличающимися острым началом и протекающими как острые или подострые психозы. Во вторую группу (38 человек) были объединены больные с реактивными состояниями, развивающимися медленно, ступенчато, со склонностью к затяжному характеру течения.

У больных первой группы реактивное состояние развивалось остро, симптоматика его, как правило, вначале носила полиморфный характер, преобладали выраженный аффект страха, тревога, пугливость, сочетавшиеся с растерянностью и непониманием сущности происходящего вокруг. По мере уменьшения остроты реактивного состояния и перехода его в подострую стадию утрачивался аффект страха и на первое место обычно выступала депрессия, сочетавшаяся с рудиментарной псевдодементно-пугливой и параноидной симптоматикой. У части больных уже в период острого состояния выявлялась двигательная заторможенность, иногда доходящая до степени реактивного ступора.

У большинства больных второй группы реактивное состояние развивалось постепенно. В этих случаях обычно вначале основное место в клинической картине занимали подозрительность, недоверчивость, угрюмость, малоподвижность. По мере дальнейшего течения реактивного состояния его клиническая картина усложнялась аффективными расстройствами, галлюцинаторно-параноидными включениями, развитием двигательной заторможенности. Однако во вторую группу больных частично вошли больные, у которых реактивный психоз развивался по острому типу, но по мере течения заболевания (как правило, длительное) принимало затяжной характер.



Для больных первой группы характерным явилось обладание в фоновых электроэнцефалограммах бы-  
низкоамплитудной активности с включением острых ве-  
вых форм. Как правило, альфа-ритм был выражен не-  
статочно отчетливо, отличался неустойчивой частотой и  
формированным характером волн, амплитуда которых бы-  
ла неустойчивой и не превышала 35—40 мкВ. В некоторых  
случаях альфа-ритм регистрировался в виде отдельных не-  
регулярных вспышек частотой до 13 Гц, с заостренными  
вершинами и с преимущественной локализацией в заты-  
лочной области. У большинства больных с реактивным сту-  
пором отмечалась генерализованная десинхронизация био-  
токов мозга.

У многих больных первой группы выявилась асиммет-  
рия амплитуды и частоты колебаний в одноименных точ-  
ках обоих полушарий головного мозга. На фоновой записи  
КГР обычно наблюдались многочисленные межсигнальные  
колебания. Частота пульса колебалась в довольно широких  
пределах (70—110 ударов в минуту). Дыхание также было  
учащенным (18—26 в минуту).

При определенном непостоянстве ориентировочных ре-  
акций все же можно отметить некоторые характерные для  
больных первой группы особенности реагирования на при-  
менявшиеся раздражители. Так, у большинства больных  
первое применение звукового раздражителя вызывало бо-  
лее интенсивные, чем в норме, ориентировочные реакции  
в виде десинхронизации электрической активности мозга,  
многофазных, длительно не затухающих КГР, изменения  
частоты пульса, а также движений глазных яблок и сокра-  
щений мышц головы. Часто отмечалась диссоциация меж-  
ду силой выраженности различных компонентов ориенти-  
ровочной реакции, причем обычно в сторону преобладания  
интенсивности вегетативных и двигательных реакций.

У больных с генерализованной десинхронизацией  
биотоков мозга биоэлектрический компонент реакции не  
обнаруживался, в то время как вегетативный и двигатель-  
ные компоненты были выражены очень сильно.

После угашения ориентировочного рефлекса на «индиф-  
ферентные» слова у всех больных «ситуационные» слова  
вызывали выраженное оживление реакции с включением  
биоэлектрических, двигательных и вегетативных компонен-  
тов. После применения «ситуационных» слов обычно имело  
место растормаживание угашенных ранее ориентировоч-  
ных реакций на «индифферентные» слова.



В отличие от этого, применение у здоровых испытуемых «ситуационных» слов на фоне угашения реакции на «индифферентные» слова вызывало более слабую реакцию, часто состоящую только из отдельных компонентов, и никогда не наблюдалось оживление реакций на последующее предъявление «индифферентных» слов.

Введение больным первой группы (особенно больным со ступорозным синдромом) небольших доз адреналина вызывало аналогичную реакцию, однако ее выраженность была гораздо более слабой.

Введение фенамина и отчасти парната усиливало собственные больным первой группы сдвиги: на ЭЭГ участки альфа-ритма уменьшались, десинхронизация биоэлектрической активности усиливалась; у большинства больных отчетливо увеличивалось число спонтанных колебаний КГР, отмечалось некоторое учащение сердечных сокращений, дыхательных и в ряде случаев мигательных движений. У больных со ступорозным синдромом еще более повышался мышечный тонус, усиливалась двигательная заторможенность. Реакция активации ЭЭГ в ответ на применение различных стимулов значительно удлинялась в сравнении с фоновыми записями. На фоне действия фенамина и парната вегетативные и двигательные компоненты ориентировочного рефлекса обычно становились выраженными еще более интенсивно, чем в фоновых исследованиях. Особенно сильно увеличивалась реакция на «ситуационные» слова.

Инъекция 50 мг аминазина, приводящая у здоровых испытуемых к появлению регулярного альфа-ритма, медленных колебаний и значительному ослаблению ориентировочных реакций, у большинства больных первой группы не вызывала выраженных сдвигов ни в фоновой активности, ни в характере реагирования на применяемые стимулы. Однако и у этих больных после повторных (на протяжении 2 дней) введений аминазина (по 150 мг/сут) на ЭЭГ появлялся синхронизированный альфа-ритм у многих больных становился реже пульс и дыхание, чрезвычайно сильный ориентировочный рефлекс ослабевал, что приближало его биоэлектрические, вегетативные и двигательные показатели к норме.

При исследовании через 1½—2 ч после однократного приема 0,25 мг резерпина у большинства больных первой группы отмечались явления активации изучавшихся показателей: усиление десинхронизации на ЭЭГ, увеличение



колебаний КГР, повышение мышечного тонуса, усиление реакции на раздражители и особенно сильная активация реакций на «ситуационные» слова, которые часто сопровождались двигательным компонентом. При двух- и трехдневном приеме резерпина эти явления исчезали и сменялись седативным эффектом с увеличением синхронизации на ЭЭГ, ослаблением реакций на раздражители, особенно связанные с психотравмирующей ситуацией.

При исследовании здоровых лиц лишь в некоторых случаях удавалось отметить короткую и слабовыраженную фазу активации. Как правило, после первых приемов резерпина отмечался седативный эффект с синхронизацией биотоков мозга, снижением и иногда почти полным подавлением реакций на раздражители.

Для второй группы больных с реактивными состояниями характерным было преобладание на энцефалограмме альфа-ритма и медленных колебаний, причем не только в затылочных, но и в передних отделах мозга. У большинства больных был высокоамплитудный (50—90 мкВ) альфа-ритм небольшой частоты (8—10 Гц). Альфа-индекс в затылочном отведении был больше 50%. Альфа-колебания обычно сочетались с более медленными (4—7 Гц) низкоамплитудными волнами. У некоторых больных альфа-ритм был низкоамплитудным (20—30 мкВ), неправильной формы.

Частота пульса колебалась в пределах 62—98 ударов в минуту, а частота дыхания — 14—19 в минуту. Артериальное давление также колебалось в довольно широких пределах. Фоновая электроокулограмма носила линейный характер. Отмечались лишь отдельные спонтанные колебания электрокожного потенциала.

На электроэнцефалограмме обнаруживалось ослабление депрессии альфа-ритма на свет. У 7 больных отмечалось отсутствие биоэлектрической реакции на раздражители, несмотря на упорядоченный синхронизированный фон ЭЭГ. В целом реакции на раздражители были слабыми, неполноценными, состоящими из отдельных компонентов.

В ответ на применение как «индифферентных», так и «ситуационных» словесных раздражителей реакции регистрировавшихся показателей оказались сниженными, причем в относительно большей степени на первую группу словесных раздражителей. Выраженность реакций на аффективно значимые раздражители обычно несколько пре-



вышла их уровень на «индифферентные» словесные раздражители.

Введение адреналина (до 1 мл) больным второй группы давало очень слабый, а иногда и парадоксальный эффект. Так, у некоторых больных с реактивным ступором под влиянием адреналина увеличивалась синхронизация ритмов на ЭЭГ, уменьшались реакции на раздражители, наступало урежение пульса и дыхания.

Однократное применение фенамина у большинства больных второй группы привело к уменьшению нерегулярных медленных колебаний на ЭЭГ, учащению альфа-ритма преимущественно в затылочной области. У 3 больных возникли отсутствовавшие до приема фенамина спонтанные колебания электрокожного потенциала. У 2 больных отмечалось незначительное урежение пульса и снижение артериального давления, число дыхательных движений в минуту обычно оставалось тем же, что и до введения фенамина.

В ряде случаев после приема фенамина у больных уменьшались латентные периоды биоэлектрических и вегетативных компонентов ориентировочного рефлекса на свет, депрессия альфа-ритма становилась более выраженной и длительной. Применение «индифферентных» словесных раздражителей приводило к возникновению ориентировочных реакций, которые постепенно (после произнесения 10—20 «индифферентных» слов) угасали или значительно ослабевали, в то время как «ситуационные» словесные раздражители продолжали вызывать выраженную десинхронизацию биоэлектрической активности мозга, отчетливые кожно-гальванические реакции, а также изменение частоты сердечного ритма и числа дыхательных движений. Таким образом, фенамин вызывал у больных второй группы сдвиг в сторону нормализации изучавшихся функций.

Применение парната у больных второй группы не дало однозначных результатов. У части больных отмечалось усиление синхронизации биоэлектрической активности, незначительное урежение пульса (на 2—3 удара в минуту) и снижение артериального давления. У других больных на электроэнцефалограмме после применения парната увеличивались участки десинхронизации, отмечалось возникновение спонтанных межсигнальных колебаний электрокожного потенциала, некоторое учащение сердечного ритма и тенденция к повышению артериального давления. Реак-



тивность биоэлектрических и вегетативных компонент ориентировочного рефлекса оставалась прежней или несколько повышалась.

Введение больным второй группы аминазина вызывало характерные изменения фоновых показателей: еще более увеличивалась синхронизация исходной биоэлектрической активности, спонтанные межсигнальные колебания электрокожного потенциала постепенно исчезали, дыхание углублялось и урежалось обычно на 1—2 дыхательных движения в минуту. Изменение частоты сердечного ритма, как правило, носило двухфазный характер. Вначале наблюдалось его учащение на 10—15 ударов в минуту, отмечавшееся через 20 мин после инъекции аминазина и продолжавшееся в течение 30—40 мин. Спустя 40—60 мин после введения аминазина больные становились еще более мало-подвижными и вялыми, чем до его инъекции, сообщали о неприятных ощущениях в различных частях тела, чувстве тяжести в голове. На фоне действия аминазина словесные раздражители, связанные с психотравмирующей ситуацией, вызывали менее выраженные, чем до его применения, реакции депрессии альфа-ритма. Кожно-гальванические реакции отсутствовали или их амплитуда значительно уменьшалась, гальванограмма уплощалась и в конце исследования в большинстве случаев носила линейный характер. Наблюдалось существенное снижение интенсивности и продолжительности ориентировочных реакций на звук и «индифферентные» слова.

Следует отметить, что после произнесения «ситуационных» слов растормаживания ориентировочных реакций на индифферентные для больного слова и раздражители, как это имело место в фоновых исследованиях, а также при использовании парната и фенамина, не наблюдалось.

У некоторых больных при доминировании на ЭЭГ на фоне действия аминазина тета-ритма применение раздражителей вызывало вспышку гиперсинхронизированного альфа-ритма.

Введение аминазина приводило также к значительному подавлению вегетативных и двигательных компонентов ориентировочных реакций.

Однократное использование резерпина у больных второй группы оказывало сходный с аминазином эффект в виде падения артериального давления, замедления колебаний на ЭЭГ, общего снижения реактивности. Ни у одного



больного этой группы при использовании однократной дозы резерпина не регистрировались явления активации биотоков мозга.

Таким образом, проведенные исследования обнаружили значительное различие в функциональном состоянии центральных адренергических структур у первой и второй групп больных с реактивными состояниями и у здоровых испытуемых.

У больных первой группы можно думать о значительном возбуждении адренергических структур мозга и о прямой связи обнаруженной патологии с этим возбуждением. Об этом свидетельствует тот факт, что введение центральных адреностимуляторов усиливает все патологические сдвиги и, наоборот, подавление центральных адренергических процессов значительно нормализует изучавшиеся функции.

Фармакологическая стимуляция центральных адренергических структур еще более усугубляла обнаруженные у больных первой группы сдвиги: генерализовалась и усиливалась десинхронизация биоэлектрической активности мозга, усиливались вегетативные дисфункции и увеличивалась интенсивность реакций на раздражители, особенно на эмоционально значимые. Наоборот, подавляющее воздействие на функции центральных адренергических структур нивелировало отмеченные патологические сдвиги. То обстоятельство, что для достижения синхронизации электрической активности мозга у больных первой группы требуется гораздо большая доза аминазина, чем у здоровых испытуемых, свидетельствует в пользу сильного возбуждения у них адренергических структур ствола мозга, так как известно, что чем сильнее возбуждены какие-либо хемореактивные структуры центральной нервной системы, тем большее количество тормозящего вещества требуется для их подавления.

Представляют интерес исследования с резерпином — препаратом, который высвобождает внутриклеточные запасы прочно связанных аминов. Из числа всех исследованных только у больных первой группы отмечена активация ряда функций под влиянием резерпина. Очевидно, это свидетельствует о значительном повышении внутриклеточного содержания биогенных аминов, в первую очередь норадреналина, который, высвобождаясь под влиянием резерпина, оказывает активирующее действие на адреночувствительные элементы мозга. Наличие фазы активации



после введения резерпина у этих больных может также свидетельствовать о недостаточной активности МАО мозга, разрушающей высвобожденные под влиянием резерпина амины.

Результаты исследования больных второй группы (с затяжным реактивным состоянием) позволяют думать о значительном снижении у них тонуса активирующих систем мозга. Характер биоэлектрической активности мозга у этих больных (ослабление ориентировочного рефлекса, выпадение некоторых его компонентов) свидетельствует об ослаблении тонуса и реактивности сетевидного образования.

Результаты проведенных фармакологических нагрузок позволяют сделать заключение, что это изменение функций стволовых структур в значительной степени обусловлено недостаточностью адренергических элементов. Парадоксальность реакции на адреналин в некоторых случаях, очевидно, указывает на качественное изменение деятельности стволовых образований и в первую очередь его адренергических элементов.

Таким образом, в отличие от больных первой группы с острым началом реактивного состояния, у которых обнаруживаются признаки чрезмерного возбуждения адренергических систем мозга, у больных второй группы с вялым, затяжным течением реактивного состояния имеет место снижение и качественное изменение функций центральных адренергических структур.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных обеих групп, несмотря на различные фоновые характеристики, разный характер ЭЭГ, разную реактивность на раздражители, слова, связанные с психотравмирующей ситуацией, вызывали реакции более сильные, чем другие раздражители; более того, после их предъявления активировалась реакция на последующие «индифферентные» раздражители. Очевидно, это свидетельствует о том, что у всех исследованных больных с реактивными психозами, независимо от общего функционального состояния стволовых образований, имеется комплекс, состоящий из возбужденных нервных элементов, возникновение и поддержание которого связано с психической травмой. Нейрофармакологический анализ дает основание думать, что ведущее участие в формировании и удержании этого комплекса принимают адренергические элементы, очевидно, различных уровней центральной нервной системы.



## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА ПРИ РЕАКТИВНОМ СТУПОРЕ

Из всех форм реактивных состояний нами наиболее подробно были исследованы больные с реактивным ступором, являющиеся в известной мере характерной «моделью» наиболее интенсивного проявления патологических расстройств при реактивных состояниях. При этом в рамках этого синдрома проводилось сравнительное изучение различных стадий процесса, различных форм его течения.

Исследованию подверглись больные мужчины (24 человека), находившиеся субступорозном и ступорозном состоянии.

В глубоком ступоре находились 10 больных. Они были полностью обездвижены и мутны, постоянно лежали в постели, чаще в эмбриональной позе, у многих глаза были закрыты. У 4 больных был вялый ступор, тонус мышц конечностей был резко понижен. В то же время, как правило, у них отмечалось одновременное резкое повышение тонуса оральной, жевательной, а иногда шейной и затылочной мускулатуры. У 6 больных был напряженный ступор с повышением тонуса всех групп мышц. У части испытуемых как с вялым, так и с гипертоническим состоянием мышц отмечались явления восковой гибкости.

Почти все больные не реагировали на окружающее, выражение лица у них было страдальческим. Большей частью отсутствовала также двигательная и мимическая реакция на боль. Соматически эти больные часто были истощены, у многих была тенденция к образованию пролежней.

У больных со субступорозным состоянием были резко заторможены все движения. Они также большую часть времени лежали неподвижно в одной и той же позе, хотя могли изменять положение самостоятельно. Часть из них могли изменять положение передвигались. Ноги при этом почти не сгибались, походка была «кукольной» — мелкими шагами. Питались обычно из рук персонала или сами, но очень медленно, иногда часами. На вопросы не отвечали, хотя в обычной, спокойной обстановке могли произносить отдельные слова. Лицо было амимичным или с застывшей страдальческой гримасой. Двигательная реакция на шей раздражитель чаще также отсутствовала. У некоторых из этих больных были кратковременные приступы возбуждения, они становились злобными, агрессивными.



Как уже упоминалось выше, у больных с реактивным ступором и субступором наблюдалось резкое повышение тонуса оральной и жевательной мускулатуры. Наряду с этим почти всегда были выражены оральные автоматизмы — хоботковый рефлекс, рефлекс Аствацатур Маринеску и др. (Г. В. Морозов, 1964).

Среди исследованных больных у 10 человек ступор развился в виде шоковой реакции в ответ на психотравмирующую ситуацию. Ступорозное состояние остальных больных явилось результатом постепенного углубления патологического состояния, возникшего под влиянием психической травмы.

Заторможенность, как правило, развивалась постепенно и в клинической картине ступора иногда наблюдались спонтанные колебания — временные усиления и ослабления мутизма, акинезии, скованности.

Длительность нахождения больных в ступоре колебалась в пределах от 1 месяца до 1—2 лет.

У некоторых испытуемых такая форма реакции на психотравмирующую ситуацию наблюдалась неоднократно.

У всех больных так же, как и в предыдущих исследованиях, изучались фоновая электрическая активность различных областей мозга, вегетативные и двигательные функции, а также изменения под влиянием дистантных раздражителей и фармакологических препаратов.

Наряду с применявшимися другими фармакологическими пробами у больных с реактивным ступором использовали 5 и 10% раствор амитал-натрия, который вводили внутривенно до появления симптомов растормаживания. Оптимальные дозы амитал-натрия варьировали в пределах от 3 мл 5% раствора до 8 мл 10% раствора.

В тех случаях, когда применялась амитал-кофеиновая проба, за 5 мин до внутривенного введения амитал-натрия подкожно вводили 2 мл 10% раствора кофеина.

Все больные по характеру фоновых показателей и их изменений под влиянием раздражителей и введения лекарственных веществ были разделены на две группы.

В первую группу вошли 14 человек, у которых, по классификации Н. И. Фелпской (1968), наблюдалось острое и подострое течение реактивного состояния. У части из них отмечались явления вялого ступора, у других — напряженного. Большинство больных этой группы были со сравнительно небольшой давностью заболевания (до 1—1½ лет). Вторую группу составили 10 больных со ступорозным



синдромом, находящихся в реактивном состоянии более 2 лет.

Как правило, у больных первой группы отмечалась резкая тахикардия, иногда доходившая до 120—140 ударов в минуту. Дыхание также обычно было учащенным—20—40, а иногда и 60 дыхательных движений в минуту. У многих из них наблюдалось несоответствие между частотой дыхания и пульса. Изменения ритма сердечной деятельности и дыхания были стойкими и регистрировались с небольшими отклонениями от одного исследования к другому.

Характерным для фоковой электроэнцефалограммы больных этой группы было преобладание частых десинхронизированных колебаний острых, иглоподобных волн, генерализованных по всем областям поверхности мозга. Применение различных видов раздражителей (свет, звук) у больных с десинхронизированными частыми электрическими разрядами мозга во всех отведениях не вызывало видимых изменений характера биотоков.

У многих больных первой группы можно было отметить очень отчетливо выраженную вегетативную реакцию на действие раздражителей — учащения дыхания и пульса, увеличение мышечного напряжения.

Надо отметить, что у больных этой группы особенно лабильной и реактивной была функция дыхания. При применении различных раздражителей, перемене обстановки, обращении к исследуемому на фоне очень частого дыхания отмечалось еще большее его учащение.

Кривая записи кожно-гальванического рефлекса обычно была очень подвижной, беспокойной.

При действии световых и особенно звуковых раздражителей наблюдалась сильно выраженная, долго не затухающая кожно-гальваническая реакция.

Подкожное введение даже небольших доз адреналина (0,3 мл 0,1% раствора) вызывало у большинства больных бурно выраженную вегетативную реакцию в виде учащения пульса, дыхания, общей дрожи, резкой бледности кожных покровов. Как правило, чем глубже была двигательная заторможенность, тем резче выявлялась вегетативная реакция на введение адреналина.

При введении адреналина на ЭЭГ не наблюдалось почти никаких изменений фоковой электрической активности, за исключением некоторого повышения амплитуды колебаний и увеличения в некоторых случаях количества пи-



кообразных волн. Если на ЭЭГ имелись отдельные альфа-волны, то после введения адреналина они обычно исчезали.

Однократное внутримышечное введение аминазина в дозе 0,2 мл 2,5% раствора большей частью не изменяло клинического состояния больных. Иногда все же удавалось отметить некоторое уменьшение напряженности больных, снижение мышечного тонуса. Проведение курсового лечения аминазином у многих больных приводило к исчезновению или уменьшению ступорозных явлений, а иногда и к полному выходу из реактивного состояния.

Несмотря на отсутствие видимых клинических изменений, однократное введение аминазина вызывало заметный сдвиг в характере биотоков мозга. Эти изменения начинались появляться через 10—15 мин и достигали своего максимума через 40—60 мин после введения препарата. На ЭЭГ появлялся четкий синхронизированный, чаще высокоамплитудный альфа-ритм. Быстрые и остроконечные колебания исчезали. Лучше всего альфа-ритм был выражен в затылочных областях, однако он распространялся и на другие зоны, вплоть до лобной области.

Применение звука и особенно света на фоне развившегося действия аминазина часто вызывало реакцию со стороны биотоков мозга.

У всех больных этой группы введение амитал-натрия или амитал-натрия в комбинации с кофеином вызывало временное исчезновение двигательной заторможенности.

В первую очередь у больных снижался тонус жевательной и оральной мускулатуры, а затем уже нормализовался тонус мышц конечностей. На лице исчезала страдальческая гримаса, глаза открывались и взгляд становился фиксированным. Больные начинали двигаться, разговаривать, отвечать на вопросы. Часто просили есть и охотно съедали предложенную пищу. Многие курили.

У большинства больных основной темой беседы была конфликтная психотравмирующая ситуация, попытка оправдаться, обвинить окружающих в происшедшем, иногда самообвинение и т. д. Часто отмечалась эмоциональная окраска переживаний, аффективность высказываний.

Больные сообщали о себе анамнестические сведения, правильно отвечали на вопросы. Выяснилось, что большинство из них правильно ориентированы в окружающей обстановке. На вопрос, почему они не двигались и не реагировали на обращение к ним, обычно отвечали: «не мог», «не знаю».



Некоторые больные при растормаживании не могли ничего рассказать о том периоде, когда они находились в ступоре. Лишь иногда у них сохранялись отрывочные воспоминания.

Во время амитал-кофеинового растормаживания заметно изменялся характер биоэлектрических разрядов мозга.

Если фоковая ЭЭГ всех областей состояла из частых (20—40 Гц), десинхронизированных колебаний, генерализованных и одинаково выраженных во всех областях мозга, то в период растормаживания наблюдалось исчезновение пикообразных волн, замедление, синхронизация колебаний, появлялся ритм с частотой 14—16 в секунду, а в некоторых случаях четкий альфа-ритм.

В отличие от изменений биотоков мозга после инъекции аминазина при введении амитал-натрия синхронизация колебаний была более всего выражена в лобных областях.

В некоторых случаях удавалось отметить биоэлектрическую реакцию на раздражители в виде десинхронизации или уменьшения амплитуды колебаний.

Необходимо отметить, что инъекция одного кофеина не вызывала явных изменений как в клиническом состоянии, так и в характере энцефалограммы больных.

При превышении оптимальной дозы амитал-натрия больные засыпали, а на ЭЭГ появлялись медленные высокоамплитудные волны.

Таким образом, в анализируемой группе больных введение амитал-натрия приводило к упорядочиванию биопотенциалов мозга и исчезновению большинства их патологических изменений, что совпадало с клиническим улучшением состояния.

Характер электрической активности мозга у больных первой группы в состоянии ступора позволяет предполагать наличие у них застойного возбуждения в области ретикулярной формации ствола мозга, оказывающей восходящее активирующее влияние. В тех случаях, когда на фоковой ЭЭГ больных с двигательной заторможенностью наряду с частыми колебаниями отмечались отдельные альфа-волны и участки альфа-ритма, во время действия раздражителей они исчезали и заменялись десинхронизацией. Очевидно, в этих случаях степень возбуждения каких-то областей ретикулярной формации не достигала предельной высоты и дополнительные раздражители повышали ее уровень. Выявленное у больных этой группы учащение



пульса и дыхания также говорит о возбуждении некоторых подкорковых образований.

Таким образом, анализ фоновых записей электрической активности мозга и вегетативных показателей у первой группы больных с реактивным ступором указывает на наличие у них в области ретикулярной формации ствола мозга застойного возбуждения, которое захватывает восходящую активирующую систему и некоторые вегетативные центры. Полученные данные дают основание высказать некоторые предположения о функциональном состоянии коры головного мозга. По мнению большинства электрофизиологов, частые остроконечные десинхронизированные колебания, генерализованные по всей коре мозга, свидетельствуют о состоянии высокой лабильности и возбудимости корковых клеток. Это повышение тонуса, возбудимости клеток, очевидно, можно связать с повышенной импульсацией из возбужденной ретикулярной формации.

Проведение фармакологических проб показало, что у описанной группы больных со ступорозным состоянием адренергические структуры ретикулярной формации ствола мозга находятся в застойном возбуждении. Амита-л-натрий оказывает более широкое тормозящее действие на области ретикулярной формации среднего мозга и частично гипоталамуса, захватывая в том числе и адренергические и отчасти холинергические элементы этих образований (А. В. Вальдман, 1963).

При внутривенном введении больным в состоянии ступора амита-л-натрия в индивидуальной для каждого больного дозе наступало двигательное растормаживание. При повышении этой дозы больные засыпали.

Можно предположить, что кофеин, топицируя клетки коры, препятствует тормозящему действию больших доз амита-л-натрия на кору головного мозга и развитию в ней сонного торможения. Своим возбуждающим действием он дает возможность повысить дозу амита-л-натрия, которую можно ввести, не вызывая спотворного эффекта, и этим еще больше концентрирует тормозящее влияние амита-л-натрия в области ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамуса.

Несомненно, главным действующим веществом при амита-л-кофеиновом растормаживании является амита-л-натрий, так как введение одного кофеина не изменяет клинического состояния и электрической активности мозга больных.



Динамика изменения биотоков мозга при введении амитал-натрия свидетельствует о постепенном усилении торсионального действия на ретикулярную формацию, пропорциональном дозе препарата. На каком-то этапе введения амитал-натрия характер электрической активности мозга становится близким к нормальному, что, очевидно, говорит о некоторой нормализации функционального состояния сетевидного образования среднего мозга. Именно в этот период наступает уменьшение или полное исчезновение двигательной заторможенности, мутизма, выравнивание мышечного тонуса, некоторая координация состояния различных отделов вегетативной нервной системы.

Приведенные данные позволяют прийти к выводу, что у ступорозных больных первой группы структуры ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамуса, чувствительные к амитал-натрию, находятся в состоянии застойного возбуждения. Совпадение нормализации функционального состояния некоторых отделов ретикулярной формации при введении амитал-натрия с двигательным растормаживанием больных позволяет предположить, что ипертное возбуждение в области среднего мозга и гипоталамуса играет большую роль в развитии синдрома двигательной заторможенности.

Во вторую группу больных со ступорозным синдромом вошло 10 человек, находившихся в реактивном состоянии более длительное время. По состоянию мышечного тонуса эта группа была неоднородной: у 4 больных отмечалось повышение тонуса мышц конечностей, у 3 — явления восковой гибкости, у 6 больных тонус мышц был резко понижен.

Так же как и у больных первой группы, у больных второй группы независимо от тонического состояния мышц конечностей тонус оральной и жевательной мускулатуры был всегда повышенным.

При исследовании вегетативной нервной системы у этой группы больных обнаружена чрезвычайная разнородность отдельных показателей.

Характерным явилось резкое несоответствие между различными функциями. Например, при пульсе 70—80 ударов в минуту частота дыхательных движений была 6 в 1 минуту.

Клинические и анамнестические данные свидетельствовали, что больные этой группы находились в стадии тяжелого реактивного состояния (по классификации:



Н. И. Фелинской, 1960). На фоновой ЭЭГ у больных чаще всего регистрировался альфа-ритм обычной амплитуды (25—50 мВ). Иногда также наблюдались и частые колебания, чередующиеся с отдельными альфа-волнами. В некоторых случаях на ЭЭГ появлялись отдельные медленные потенциалы — 2—6 в секунду.

Наиболее характерным для второй группы больных явилось нарушение адекватных изменений электрической активности мозга в ответ на раздражители. Действие света и звука на фоне синхронизированного альфа-ритма, как правило, не вызывало адекватной реакции. В то же время иногда при отсутствии биоэлектрической реакции отмечалось изменение дыхания, пульса или показателей кожно-гальванического рефлекса.

Введение адреналина в дозе до 1,5 мл 0,1% раствора подкожно у больных этой группы, как правило, не вызывало заметной вегетативной реакции или же наблюдалась парадоксальная форма реагирования в виде замедлений частоты сердечных сокращений (на 8—16 ударов в минуту) и дыхания (на 4—6 дыхательных движений в минуту). Введение адреналина у большинства больных не изменяло характера биотоков мозга, хотя в отдельных случаях наступало увеличение количества альфа-колебаний и возрастание амплитуды альфа-ритма, приводящее к гиперсинхронизации ЭЭГ. Введение этим же больным амипазла еще больше увеличивало синхронизацию биопотенциалов мозга. Иногда на ЭЭГ появлялись медленные волны.

Введение амитал-натрия в комбинации с кофеином, как и в первой группе больных, вызывало временное двигательное растормаживание. Больные начинали двигаться и отвечать на вопросы. По сравнению с больными первой группы у них не отмечалось яркой аффективной окраски переживаний. Темы бесед чаще были отвлеченными и не фиксировались на психогенных факторах.

Во время исчезновения двигательной заторможенности под влиянием амитал-натрия наблюдалась некоторая нормализация показателей электрической активности мозга, но реакция на раздражители при этом, как правило, отсутствовала.

Анализ результатов исследований приводит нас к заключению, что у больных с затяжной формой течения реактивного состояния и наличием ступорозного синдрома наблюдается значительное подавление функций центральных адренергических систем.



Можно предполагать, что у большинства из них по мере течения заболевания истощаются функциональные возможности адренергического субстрата мозга, в то время как у некоторых больных, по-видимому, с самого начала заболевания имеет место функциональная недостаточность катехоламиновых структур мозга.

Изменение функций адренергических элементов центральной нервной системы у исследованных больных очень неравномерно и в некоторых случаях наряду с угнетением деятельности большинства элементов отдельные их участки могут находиться в состоянии напряжения.

Однако несмотря на это тормозящее воздействие на ретикулярную формацию среднего мозга и гипоталамуса при помощи амитал-натрия вызывает двигательное растормаживание больных.

Исходя из этих фактов, надо полагать, что у больных второй группы структуры сетевидного образования среднего мозга и гипоталамуса, чувствительные к амитал-натрию, также находятся в состоянии патологического застойного возбуждения. Это возбуждение так же, как и у больных первой группы, является одним из ведущих факторов в развитии общей двигательной заторможенности.

Таким образом, у больных первой группы, которые по длительности заболевания, характеру клинической картины, изменений функций вегетативной нервной системы относятся к острой стадии реактивного состояния (Н. И. Фелинская, 1968), обнаружено наличие застойного патологического возбуждения в области ретикулярной формации ствола мозга, в частности, в области среднего мозга и некоторых ядер гипоталамуса. Исследования также продемонстрировали, что адренергический субстрат ствола мозга находится у этих больных в состоянии напряжения.

Как показали экспериментальные данные, возбуждение некоторых отделов сетевидного образования в области среднего мозга и гипоталамуса является одним из главных факторов в развитии синдрома двигательной заторможенности у больных с реактивными состояниями.

Возбуждение же адренергического субстрата ретикулярной формации и частично гипоталамуса, вероятно, обуславливает некоторые другие стороны клинической картины ступора. Возбуждение адренергических структур, очевидно, не является специфичным для ступорозного синдрома, а характерно вообще для острой стадии реактивных состояний.



У больных второй группы, которые по клинической картине и состоянию вегетативной нервной системы относятся к затяжной форме реактивного состояния, обнаруживается выраженное в большей или меньшей степени снижение функций некоторых структур сетевидного образования, в первую очередь его адренергических элементов. Это снижение функций у части больных, очевидно, захватывает различные участки ретикулярной формации и неодинаково по своей глубине, чем, вероятно, и объясняется некоторая полиморфность биоэлектрической активности мозга и вегетативных показателей у этих больных.

Однако у больных второй группы в области РФ и гипоталамуса также обнаруживается застойное патологическое возбуждение, которое и обуславливает наличие акинезии, мутизма, нарушений мышечного тонуса.

Результаты исследований позволяют предположить, что в состоянии ограниченного возбуждения находятся не только адренергические, но и холинергические и, возможно, некоторые другие структуры центральной нервной системы. В части случаев при использовании атропина наблюдалось некоторое двигательное растормаживание, не достигающее, однако, никогда до полного снятия акинезии и мутизма. Эти данные подтверждают, что холинергические структуры центральной нервной системы также принимают участие в формировании застойного возбуждения в области ствола мозга, которое является основой развития ступорозного синдрома.

Необходимо подчеркнуть, что при фармакологическом подавлении этого возбуждения и при снятии акинезии и мутизма другие психотические симптомы — бред, галлюцинации и т. д., как правило, оставались сохранными, что свидетельствует о связи их патогенеза с другими функциональными расстройствами центральной нервной системы.

Таким образом, при исследовании больных с реактивным ступором на стадиях его течения обнаруживаются как сдвиги функций центральной нервной системы, свойственные реактивным психозам вообще, так и изменения, характерные для конкретного синдрома. К первым относятся характерные изменения функций катехоламиновых систем мозга, которые имеют прямую взаимосвязь со стадией заболевания.

В острых стадиях процесса наблюдается возбуждение адренергических структур мозга, которое по мере течения болезни и переходе ее в подострую и затяжную стадию



сменяется постепенным подавлением (возможно, истощением) катехоламинных систем.

При вялом, затяжном дебюте заболевания уже с самого начала отмечается функциональная недостаточность адренергического субстрата мозга. С другой стороны, исследования позволили выявить изменения нейрохимических функций центральной нервной системы, характерные для патогенеза конкретного синдрома реактивного психоза. При ступорозных состояниях реактивного генеза это ограниченное, застойное возбуждение в области ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамуса, полихимическое по своей природе, которое, по всей вероятности, является основой возникновения синдрома двигательной заторможенности.



## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БИОГЕННЫХ АМИНОВ ПРИ РЕАКТИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ

При биохимических исследованиях<sup>1</sup> представлялось целесообразным изучить не только состояние метаболизма биогенных аминов в организме, но и влияние на него фармакологических препаратов, как правило, воздействующих на определенные стороны обмена и функций биогенных аминов в центральной нервной системе.

Мы предполагали, что такой подход даст возможность не только констатировать сдвиги в обмене катехоламинов и серотонина на периферии организма, но и в какой-то мере установить их взаимосвязь с изменением функций систем биогенных аминов мозга.

Исследования проведены у 100 больных реактивными психозами и у 20 здоровых лиц, перенесших психическую травму.

Изучалась суточная экскреция катехоламинов (адреналина и норадреналина) с мочой. Сбор мочи начинался со второй утренней порции и заканчивался на следующие сутки сбором первой утренней порции. Для фармакологических проб применялись фенамин, парнат, аминазин и резерпин. Как эмоциональная нагрузка (дополнительный эмоциональный стресс) использовался факт проведения экспертной комиссии.

Для определения катехоламинов в моче применялся флуоресцентный метод Эйлера (1962) в модификации В. В. Меньшикова.

У некоторых больных изучали экскрецию ДОФА и дофамина и ее изменения, а также сдвиги выделения адреналина и норадреналина под влиянием приема L-ДОФА (0,5 г per os). Для количественного определения ДОФА и

---

<sup>1</sup> Биохимические исследования выполнял канд. мед. наук Г. Д. Забродин.



дофамина в моче использовались методы Лаверти и Тейлора (1968) и Тюрлера, Кезера (1968).

Уровень серотонина изучали в крови, взятой из локтевой вены, и использовали нингидриновый метод определения серотонина Снидера, Цвейга и Аксельрода (1965). Поскольку нас интересовало не только количество свободного амина в крови, но также и уровень активности МАО, применяли нагрузку резерпином (2,5 мг внутримышечно, кровь повторно исследовали через 2 ч 30 мин после инъекции).

Параллельно изучалось изменение экскреции конечного продукта метаболизма серотонина — 5-ОИУК. Концентрацию 5-ОИУК в моче определяли методом Корфа с соавторами (1969).

Как видно из рис. 29, исследование экскреции адреналина и норадреналина с мочой выявило существенную разницу между тремя группами больных с острым и подострым течением реактивного психоза (первая группа), с затяжным течением реактивного психоза (вторая группа) и контрольной группой здоровых лиц. Выделение адреналина у больных первой группы оказалось выше, у больных второй группы — несколько ниже, чем у лиц контрольной группы. При дополнительном эмоциональном стрессе у исследуемых всех трех групп наблюдалось увеличение выделения адреналина, однако у больных первой группы оно было несколько больше, чем у больных второй группы. Использование фенамина и парната дало однотипные результаты у всех исследовавшихся больных.

Если после введения аминазина у здоровых лиц и у больных второй группы отмечалось снижение экскреции адреналина, то у больных первой группы, наоборот, было отчетливо видно резкое ее повышение.

Резерпин вызывал некоторое повышение выделения адреналина у здоровых лиц и у больных второй группы, но значительно снижал экскрецию адреналина у больных первой группы.

В целом у больных второй группы выделение норадреналина постоянно оказывалось меньше, чем у здоровых лиц, хотя в ответ на нагрузку оно изменялось так же, как и у здоровых. Больные первой группы отличались от больных второй группы и здоровых лиц значительно большим увеличением экскреции норадреналина при эмоциональной нагрузке и относительно большим увеличением выделения норадреналина при введении аминазина.





Рис. 29. Влияние эмоциональной и фармакологических нагрузок на суточную экскрецию с мочой адреналина и норадреналина у больных реактивными психозами.

1 — контрольная группа здоровых лиц; 2 — первая группа больных; 3 — вторая группа больных.

Более низкая экскреция катехоламинов у больных с затяжными реактивными состояниями, очевидно, свидетельствует о снижении у них выработки адреналина и норадреналина и об ослаблении деятельности симпатoadреналовой системы. Наоборот, на основании более высокой экскреции катехоламинов у больных первой группы можно думать об активировании возбуждения у них адреналовых процессов и на периферии организма.

Известно, что у здоровых лиц эмоциональное напряжение сопровождается изменением уровня экскреции адреналина и норадреналина (Levi, 1970). У больных с реактивными психозами также обнаруживается повышение выделения катехоламинов при дополнительной нагрузке, однако у больных с острым и подострым течением реактивного психоза оно оказалось значительно большим, чем у здоровых лиц, что также указывает на наличие у этих больных напряжения и повышения возбудимости симпатoadреналовой системы. Полученные данные указывают на различие в функциях адреналовых систем на периферии организма и в метаболизме катехоламинов у различных групп исследованных больных реактивными психозами.

Однако не следует думать, что описанные сдвиги экскреции катехоламинов обусловлены нарушением только



периферических механизмов. Наоборот, исходя из результатов использования фармакологических препаратов, в основном действующих на центральные адренергические системы, а также реакций на эмоциональный стресс, который также влияет на функции центральной нервной системы, можно думать, что изменение периферического метаболизма и экскреции катехоламинов у больных реактивными состояниями обусловлено главным образом нарушением центральных регулирующих механизмов.

Исследование экскреции ДОФА и дофамина проводилось у больных с реактивными психозами, в клинической картине которых отмечались симптомы двигательной заторможенности.

Исходный уровень экскреции мало отличался от экскреции этих веществ у здоровых лиц.

Через 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч после приема per os 0,5 г леводопа уровень экскреции дофамина значительно увеличивался (в 35—60 раз). Одновременно повышалось также выделение ДОФА и порадрепалина (в 4—7 раз и в 2—6 раз соответственно).

Исследование содержания серотонина в крови и его изменения под влиянием резерпина проводилось у группы больных с реактивными психозами с небольшой длительностью заболевания (до 3 мес), по своему типу относящихся к группе острых и подострых реактивных психозов. Одновременно исследовалась группа здоровых лиц. Исходный уровень серотонина крови у больных с реактивными психозами и у здоровых испытуемых оказался одинаковым (соответственно  $264 \pm 11$  нг/мл и  $260 \pm 14$  нг/мл). Однако повышение содержания серотонина через 3 ч после внутримышечного введения резерпина у больных в реактивном состоянии оказалось достоверно выше ( $p < 0,001$ ), увеличиваясь до  $360 \pm 21$  нг/мл, в то время как у здоровых лиц повышение количества серотонина в крови было не столь значительным — до  $282 \pm 23$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) (см. рис. 28).

Одновременно у больных с реактивными психозами под влиянием резерпина значительно повышалось выделение с мочой 5-ОИУК. Повышение экскреции 5-ОИУК у больных с реактивными психозами было гораздо больше, чем у здоровых испытуемых (соответственно 102% и 45%) (табл. 8, см. рис. 27, 28).

Учитывая известный механизм резерпина, можно предполагать, что у больных с острыми и подострыми реактивными психозами имеется значительно больше, чем в



норме, связанного серотонина, находящегося в специальных гранулах, в то время как количество свободного серотонина не отличается от такового у здоровых.

Тот факт, что при одинаковом уровне серотонина в крови у больных реактивными состояниями и у здоровых лиц фоновая экскреция конечного продукта его обмена — 5-ОИУК у больных с реактивными психозами несколько ниже, может свидетельствовать о некотором замедлении метаболизма серотонина у последних и, возможно, об образовании токсичных промежуточных продуктов обмена этого амина.

Так как превращение серотонина идет при участии МАО, можно предполагать снижение активности последней. Недостаточная активность МАО может также явиться одной из причин большого повышения уровня серотонина в крови при введении резерпина у больных с реактивными состояниями. В этом случае высвобожденный под влиянием резерпина серотонин не может быть в полной мере разрушен МАО, вследствие чего уровень свободного серотонина значительно увеличивается.

Это предположение кажется нам тем более вероятным, что при нейрофармакологических исследованиях у больных с реактивными психозами, как уже отмечалось, были получены факты, указывающие на недостаточность системы МАО.



## НАРУШЕНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МОЗГА ПРИ РЕАКТИВНЫХ ПСИХОЗАХ

Сопоставление результатов исследования функционального состояния систем биогенных аминов у больных с различными типами течения, стадиями и формами реактивных психозов с фактами, полученными при изучении особенностей нейрохимических процессов в мозге при экспериментальных стресс-ситуациях, позволяет представить общую схему механизма развития реактивных психотических состояний.

Сильная психическая травма при эмоциональном стрессе в первую очередь вызывает нарушение динамики первичных процессов в коре головного мозга. Сразу вслед за осознанием травмирующей, конфликтной ситуации, т. е. за чисто корковым процессом, формируется эмоционально-вегетативная реакция, вызванная возбуждением лимбических структур. Практически эти процессы происходят одновременно и в целом составляют реакцию на стресс-ситуацию.

Большая значимость эмоционально-травмирующего фактора ведет к организации у субъекта доминантного очага возбуждения со всеми его физиологическими свойствами. Формирование патологической доминанты в центральной первичной системе может явиться следствием не только острой психической травмы, но и длительной конфликтной ситуации.

Описанные особенности деятельности центральной первичной системы, очевидно, представляют собой основу реакций на психическую травму и имеют место во всех случаях различных вариантов психологических реакций на конфликтную ситуацию, в том числе не выходящих за рамки нормальной реакции.

Однако для нас представляют интерес причины и механизм формирования патологической реакции, в частности



сти, в виде реактивного психоза. Почему в одних случаях психотравмирующая ситуация вызывает адекватную психологическую реакцию, а в других ведет к развитию различных по своей форме, тяжести и течению реактивных состояний?

На наш взгляд, значительную ясность в эти вопросы могут внести результаты исследований особенностей функций нейрохимических систем организма в условиях стресса и при развитии реактивных состояний.

Психическая травма, эмоциональный стресс вызывают напряжение симпато-адреналовой системы организма (Selye, 1960, 1972; Levi, 1970). Как свидетельствуют литературные данные, а также проведенные нами исследования, у животных уже в начале развития стресса наблюдается возбуждение норадренергических и серотонинергических структур гипоталамуса и среднего мозга, что ведет к значительному падению содержания этих нейромедиаторов в указанных областях мозга.

Эмоциональное напряжение, возбуждение адренергических элементов гипоталамуса приводят к усиленному выбросу адреналина из надпочечников и увеличению концентрации катехоламинов в крови (Э. Ш. Матлина, 1972; Levi, 1970), что еще больше усиливает (уже гуморальным путем) активированное состояние катехоламиновых систем ствола мозга.

Очевидно, эти процессы имеют место при «нормальной» реакции на психическую травму, но надо думать, что в норме они остаются в известной степени «изолированными», ограниченными и функции других отделов и систем мозга могут не подвергаться значительным изменениям. Под влиянием исчезновения психотравмирующего фактора, компенсаторных и метаболических возможностей центральной нервной системы эти нарушения постепенно проходят или становятся еще более изолированными.

Обращают на себя внимание факты, полученные нами в экспериментах на животных, свидетельствующие о том, что функциональное состояние центральных серотонинергических структур восстанавливается довольно быстро, в то время как нарушение деятельности центральных адренергических элементов — более длительно. Через 18 ч после стресса мы видим еще значительное изменение содержания норадреналина в мозге и наблюдается даже углубление и генерализация процесса, вовлечение в него адренергических элементов коры мозга.



Как было показано, у молодых животных, очевидно, вследствие больших компенсаторных возможностей, функции катехоламиновых систем мозга восстанавливаются так же быстро, как и функции серотониновых структур. Это находится в коррелятивной связи с клиническими данными, показывающими, что у детей и подростков, как правило, редко встречаются психотические реактивно спровоцированные расстройства.

Необходимо напомнить, что наши исследования свидетельствуют о том, что психотомиметический эффект различных препаратов, по всей видимости, имеет прямую связь с воздействием на катехоламиновые системы мозга, в частности с возбуждением норадренергических структур и падением концентрации соответствующих нейромедиаторов.

Исследования больных с реактивными психозами выявили существенные и специфические для разных типов течения реактивных состояний изменения функций катехоламиновых систем, которые претерпевают определенную динамику по мере развития заболевания.

Сопоставление всех указанных фактов позволяет сделать вывод о значительной роли характера реакций катехоламиновых систем мозга на эмоциональный стресс в патогенезе реактивных психопатологических состояний.

Исследования показали, что характер этих реакций зависит как от силы эмоционального стресса, длительности психической травмы, особенностей центральной нервной системы, ее предшествующего функционального состояния, так и от индивидуальных свойств катехоламиновых систем мозга, специфики их метаболизма и синтеза, а также активности ряда ферментов.

В соответствии с особенностями функций и метаболизма адренергических структур мозга мы можем выделить различные типы патологических реакций нейрохимических систем мозга на психическую травму.

Каждый из этих типов реакций, а также дальнейшая динамика патологического процесса обнаруживают прямую связь с характером развивающегося реактивного состояния.

При достаточных компенсаторных возможностях синтеза катехоламинов возбуждение некоторых отделов адренергических структур, возникшее в результате психической травмы, делается длительным и застойным. При определенных условиях возбуждение из постоянного активи-



рованного комплекса генерализуется на другие участки системы адренергического субстрата. Вероятно, в него привлекаются и другие нейрохимические системы мозга. В зависимости от того, какие отделы и системы мозга вовлечены в патологический процесс, формируется тот или иной клинический синдром, но при этом варианте всегда по типу острого реактивного состояния.

Не исключена вероятность и качественного изменения функций нейрохимических систем мозга под влиянием эмоционального стресса. Вследствие недостаточности ферментов, участвующих в разрушении катехоламинов и серотонина, в частности МАО, в центральной нервной системе могут накапливаться промежуточные продукты обмена биогенных аминов, в том числе обладающие психотомиметическим действием, что ведет к извращению функций нейрохимических систем и развитию того или иного реактивного психоза.

При застойности возбуждения адренергических систем мозга и известной длительности процесса может наступить истощение функциональных возможностей адренергического субстрата ствола мозга, значительное подавление его деятельности. Эти изменения сопровождаются снижением активности и реактивности адреналовых систем и на периферии организма. В этих случаях, очевидно, наблюдается переход острого и подострого реактивного психоза в затяжную стадию. Однако процесс истощения адренергических структур может развиваться не только постепенно, но и неравномерно, первоначально захватывая лишь отдельные элементы и участки адренергического субстрата. Неравномерность физиологического и метаболического истощения нервных элементов на этой стадии обуславливает полиморфность клинической картины, дискоординацию вегетативных показателей.

При преморбидной слабости ферментных систем, участвующих в синтезе катехоламинов, и в связи с этим очень небольшими компенсаторными возможностями центральных адренергических структур возможны такие случаи, когда катехоламиновые системы ствола мозга не выдерживают уже первого напряжения, связанного с эмоциональным стрессом. В этих случаях возникает падение активности и реактивности центральных адренергических структур, что ведет к патологии других нейрохимических систем мозга и формированию вяло текущего затяжного реактивного состояния.



Перечисленные выше возможные изменения функций нейрохимических структур мозга не всегда существуют отдельно, а возможны случаи их сочетания. Так, не исключена вероятность дифференцированного изменения функций адренергических структур мозга, когда в различных отделах мозга одни из них возбуждены, а другие — истощены и подавлены. В этих случаях в центральной нервной системе возникает своеобразная функциональная мозаика, что может вести к формированию сложных форм реактивных состояний.

Таким образом, как свидетельствуют наши исследования, возникновение реактивных психозов, очевидно, имеет прямую связь с нарушениями функций катехоламиновых систем мозга. Вероятно, это обусловлено определенными биологическими свойствами функций адреналовых механизмов центральной нервной системы, которые не только в первую очередь реагируют на стресс-ситуацию, но и имеют тенденцию к затяжным формам реакции.

Различные индивидуальные недостаточности в системах синтеза, функционирования и метаболизма катехоламинов усугубляют эти формы реакции и ведут к развитию патологических состояний. Характер изменений функций адренергических структур центральной нервной системы в значительной степени определяет возникновение того или иного психопатологического состояния, остроту, стадию и тип его течения.

Можно думать, что ведущий психопатологический синдром реактивного психоза в значительной мере обусловлен тем, какие области мозга, а главным образом какие функциональные системы вовлечены в патологический процесс. Это хорошо видно на примере изучения ступорозных состояний, в которых синдром двигательной заторможенности обусловлен определенными функциональными сдвигами в стволе мозга, в которые вовлечены различные нейрохимические структуры, в то время как острота, стадия и тип течения заболевания взаимосвязаны с характерными сдвигами деятельности адренергических элементов центральной нервной системы. Дисфункция катехоламиновых систем мозга является также, очевидно, своего рода триггерным механизмом развития патологии и в других нейрохимических структурах центральной нервной системы, что в целом и составляет сложные нарушения нейрохимических процессов центральной нервной системы при реактивных состояниях.



## НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сопоставление результатов, полученных при исследовании больных шизофренией и реактивными психозами, с результатами экспериментального изучения центрального механизма действия психотомиметиков и особенностей метаболизма биогенных аминов в условиях стресса позволяет высказать ряд предположений о характере функциональных и нейрохимических сдвигов в центральной нервной системе, играющих важную роль в формировании психопатологических состояний.

Исследования показали, что обнаруженные у психически больных изменения в деятельности центральной нервной системы имеют непосредственную связь с нарушениями нейрохимических механизмов мозга.

Можно предполагать, что дисфункция адренергического субстрата каких-либо отделов головного мозга является своеобразным «пейсмейкером» (П. К. Анохин, 1968), пусковым механизмом организации патологического состояния центральной нервной системы при психических заболеваниях. Патология адренергического субстрата мозга, вероятно, является ведущим звеном вовлечения в патологический процесс других нейрохимических систем и нейрофизиологических структур мозга. В зависимости от характера, глубины, локализации и распространенности нарушения деятельности центральных адренергических механизмов и генерализации болезненного процесса в патологическое состояние могут вовлекаться дополнительно те или иные хемореактивные структуры с соответствующей локализацией патологии.

Нарушения функций катехоламиновых систем мозга являются типичными для всех исследованных психически больных, хотя характер этих нарушений может быть различным. Именно особенностями патологии центральных адренергических процессов, ее закономерной динамикой,



очевидно, в значительной степени определяется тип и характер течения болезни, смена ее этапов.

Согласно полученным данным, на начальных этапах шизофрении наблюдается возбуждение адренергических элементов мозга. Только в тяжелых случаях так называемой ядерной шизофрении уже на первых стадиях болезни преобладает подавление функций адренергического субстрата, хотя и здесь нельзя исключить кратковременной фазы его возбуждения.

Возбуждение адренергических элементов может быть неравномерным в различных отделах мозга как по степени, так и по распространению, в некоторых случаях может носить достаточно очерченный локальный характер. По мере тяжести течения болезни патологическое возбуждение обычно сменяется истощением функциональных возможностей адренергических элементов, их дефектом. Этот процесс развивается очень неравномерно и на каких-то промежуточных этапах наблюдается очень дифференцированное состояние адренергических образований, когда одни из них функционируют почти нормально, другие возбуждены, третьи начинают истощаться, а некоторые уже находятся в состоянии дефекта. И лишь на исходных стадиях болезни при выраженном клиническом дефекте наблюдается более генерализованное снижение функций адренергического субстрата мозга.

Однако надо отметить, что прогрессирование указанных изменений имеет связь с типом течения шизофрении и темпом ее прогрессивности и не всегда пропорционально длительности болезни. В некоторых случаях при большой давности заболевания истощение адренергических элементов развивается очень медленно и преобладает их возбуждение и, наоборот, иногда, как правило, при ядерной шизофрении, с самого начала болезни преобладает развитие дефекта адренергических элементов. Можно предполагать, что это определяет форму течения болезненного процесса, его злокачественность и зависит от индивидуальных особенностей центральной нервной системы.

Высказанная гипотеза является своего рода упрощенной схемой, но она позволяет выразить наиболее характерные черты динамики патологии нейрохимических механизмов центральной нервной системы в связи с течением шизофрении.

При реактивных психозах ведущее место в организации патологии нейрохимических систем мозга также зани-



мают изменение функций катехоламинных структур центральной нервной системы. Острота психопатологических проявлений, тип их течения, динамика болезненных расстройств обнаруживают прямую корреляцию с характером нарушений деятельности адренергических структур мозга.

Роль патологии адреналовых функций организма в генезе психотических состояний особенно ярко выступает именно при реактивных психозах, где этиологический фактор — психическая травма — в первую очередь вызывает дисфункции в деятельности катехоламинных систем центральной нервной системы и периферии организма.

Таким образом, при изучении нейрохимических процессов у больных шизофренией и у больных с реактивными состояниями основные патологические изменения обнаруживаются в одних и тех же нейрохимических механизмах центральной нервной системы. Учитывая, что при психозах реактивного генеза очень часто наблюдается шизофрепоподобная симптоматика, это совпадение становится понятным. Вероятно, при некоторых психопатологических состояниях какой-то другой этиологии, имеющих похожую клиническую картину, могут обнаруживаться сходные нарушения нейрохимических механизмов мозга.

Этиологический фактор психотических расстройств может быть совершенно различным (эндогенные метаболические нарушения, эмоциональный стресс, экзогенные вредности и т. д.), первые этапы патогенеза болезни также могут быть различными, однако на какой-то ступени развития процесса нейрофизиологические и нейрохимические сдвиги становятся сходными, что ведет к формированию однотипных состояний. О близости патогенетических механизмов свидетельствует также тот факт, что психическая травма, эмоциональное напряжение могут служить провоцирующим моментом начала шизофренического процесса или его обострения.

Известно, что эмоциональный стресс также может быть толчком к развитию различных длительных или кратковременных психопатологических состояний. В условиях психотравмирующей ситуации психотическое состояние, вызванное приемом психотомиметиков, возникает при употреблении гораздо меньших доз препарата. Эти факты еще раз убеждают нас в том, что при клинически сходных психопатологических состояниях различной этиологии основные нарушения имеют место в одних и тех же нейрохими-



ческих системах мозга и по своему характеру имеют между собой много общего.

Безусловно, это относится только к центральной линии патогенеза, к его «стержню», так как у каждого заболевания имеются и свои собственные специфические расстройства, которые часто и служат отправным пунктом для дифференциального диагноза в клинике. Характерными чертами обладает также динамика заболевания и его исход, которые, как правило, имеют прямую связь с этиологией процесса.

Так, при сопоставлении результатов исследования больных с реактивными психозами и шизофренией наряду с тем, что основные нарушения обнаруживаются в одних и тех же нейрохимических системах и имеют много общего, выявляются и характерные различия в специфике этих нарушений.

Общим является то, что основные сдвиги выявляются в катехоламиновых системах мозга, являющихся, очевидно, «пейсмекером» более обширной патологии, в которую вовлекаются и другие нейрохимические элементы, в том числе холинергические и серотонинергические. Динамика функциональных изменений катехоламиновых систем центральной нервной системы в связи с течением процесса и характер этих изменений зависят от типа дебюта и течения болезни и также имеют общие черты при шизофрении и реактивных состояниях. Однако имеются и некоторые особенности нарушений нейрохимических процессов мозга, свойственные психопатологическим состояниям психогенной и шизофренической этиологии.

Первым отличием является то, что при реактивных состояниях патология нейрохимических процессов мозга более однотипна, «схематична», сходный процесс широко охватывает различные структуры мозга. Как правило, при них легче провести разграничение между состоянием гиперфункции и истощения, между различными стадиями процесса. Если при реактивных психозах отмечается возбуждение адренергического субстрата, то оно захватывает, как правило, довольно большие области. То же можно сказать и в отношении процесса истощения функциональных возможностей адренергических структур.

Для шизофрении же, наоборот, более характерны чрезвычайная дифференцированность и локальность изменений нейрохимических процессов. Лишь при самых крайних состояниях — остром начале процесса и конечных стадиях



глубокого дефекта обнаруживаются распространенные однотипные изменения функций нейрохимических систем. В большинстве же случаев они строго локальны и дифференцированы по своему функциональному значению. Процесс может начаться с патологии очень небольшого числа адренергических элементов, при прогрессировании болезни, при повторных приступах в него вовлекаются и другие участки адренергического субстрата. Каждые из этих структур претерпевают свою закономерную динамику в связи с течением болезни. В целом это, как правило, создает в деятельности катехоламиновых и других нейрохимических систем мозга своеобразную «функциональную мозаику», индивидуальную для каждого больного, когда одни из структур «работают» нормально, другие возбуждены, заторможены или истощены, а деятельность некоторых из них извращена.

Вторым отличием является то, что при реактивных состояниях изменения функций систем биогенных аминов носят главным образом количественный характер, в то время как при шизофрении на первый план выступают качественные сдвиги. Безусловно, что количественные изменения при реактивных психозах в деятельности катехоламиновых, а также серотониновых систем (их активация или подавление, увеличение концентрации биогенных аминов или ее снижение и т. д.) могут иметь своим следствием извращение работы этих систем, образование промежуточных продуктов обмена и т. д., но тем не менее эти количественные сдвиги при реактивных состояниях в первую очередь обращают на себя внимание, и, очевидно, они являются начальным звеном процесса.

С другой стороны, для шизофрении наиболее характерны качественные изменения в деятельности и метаболизме биогенных аминов. Эти черты хорошо выявляются при нейрофармакологических и особенно при биохимических исследованиях с использованием психотропных препаратов.

Вполне вероятно, что при шизофрении эти качественные изменения в деятельности нейрохимических систем мозга и в метаболизме биогенных аминов играют первостепенную роль и именно они являются основой функциональных сдвигов — патологического возбуждения, торможения или истощения соответствующих структур.

Если высказанное предположение верно, то, несмотря на общность патогенетических механизмов и проявления



однотипных синдромов при шизофрении и реактивных психозах, пути их развития различны не только по своему этиологическому происхождению, но и по первым этапам генеза.

Как свидетельствуют литературные данные, развитие депрессивных и маниакальных состояний различной этиологии также имеет непосредственную связь с нарушением функций адренергических структур мозга (Shildkraut, 1965; Dewhurst, 1968; McClure, 1971).

В настоящее время уже окончательно сложилось представление, что депрессии ассоциируются с абсолютной или относительной недостаточностью катехоламинов и главным образом норадреналина в функционально важных адренергических рецепторных образованиях мозга. Наоборот, маниакальные синдромы взаимосвязаны с абсолютным или относительным избытком нейромедиаторов адренергического ряда.

Эта гипотеза была построена главным образом на анализе механизма действия психотропных препаратов, используемых для терапии аффективных нарушений. Действительно, все вещества, применяемые при лечении депрессий, воздействуя тем или иным образом на катехоламиновые системы мозга, в конечном счете увеличивают активность адренергических элементов. Так, ингибиторы МАО повышают концентрацию катехоламинов в первичных окончаниях путем торможения их распада; трициклические антидепрессанты — посредством блокады обратной аккумуляции норадреналина, амфетамины — активируя функционирующие катехоламины и увеличивая чувствительность адренорецепторов и т. д. Есть данные, что вазодилататорная терапия ведет к повышению синтеза и утилизации НА, а соли лития также воздействуют на функции катехоламинов первичных окончаний (Smythies e. a., 1970).

С другой стороны, препараты, истощающие катехоламины мозга, вызывают депрессивные состояния. Хорошо известна «резерпиновая депрессия». Bunney с соавторами (1972) полагают, что характерные нарушения деятельности катехоламиновых структур при аффективных заболеваниях обусловлены определенными генетическими отклонениями, которые ведут к изменению баланса в системах.

Исследования в клинике, изучение содержания биогенных аминов в периферических жидкостях и тканях больных с аффективными нарушениями, однако, пока не дали определенных результатов. Это еще раз свидетельствует о



том, что и при маниакально-депрессивных состояниях также нарушаются функции катехоламинных систем именно мозга, деятельность которых достаточно автономна.

Необходимо отметить, что рассмотрение механизма действия препаратов, эффективных при лечении психопатологических состояний, является одним из важных путей изучения патогенеза психических заболеваний, особенно его нейрохимического аспекта. В этой связи представляет также интерес тот факт, что основные препараты, используемые в лечении шизофрении и реактивных психозов, — нейролептические средства, антидепрессанты и т. д. — также воздействуют главным образом на адренергические системы мозга.

Таким образом, анализ нейрохимических механизмов патогенеза основных психических заболеваний — шизофрении, маниакально-депрессивных состояний и реактивных психозов — указывает на ведущую роль в их патогенезе нарушений функций катехоламинных систем мозга.

При сравнительном изучении центрального действия различных психотомиметиков нами получены факты, позволяющие предполагать, что центральные механизмы психотомиметического эффекта независимо от химической природы вещества имеют прямую связь со специфическими изменениями функций некоторых отделов адренергической системы мозга.

Экспериментальные данные дают основание думать, что психотомиметики различной химической структуры или какие-то продукты их превращения в организме, независимо от начальных этапов их действия, в конечном счете определенным образом извращают деятельность катехоламинных структур центральной нервной системы, что и является основой развития психопатологического состояния.

Несомненно, что при введении психодизлептиков нарушаются функции и других нейрохимических систем мозга. Однако тщательный анализ показал, что именно изменения деятельности адренергических структур мозга являются постоянно связанными с психотомиметическим эффектом, в то время как сдвиги в деятельности других нейрохимических систем, в том числе системы серотонина, не являются постоянными для психотомиметиков различных групп и могут проявляться у химически родственных им препаратов, не обладающих, однако, психотомиметическим действием.



Изучение в экспериментах особенностей изменения функций нейрохимических механизмов мозга под влиянием различных стресс-ситуаций показало, что наиболее существенные и длительные дисфункции обнаруживаются в деятельности катехоламинных систем. Эти дисфункции отсутствовали или очень быстро компенсировались в тех возрастных группах, у которых, как известно из клинической практики, обычно не возникает реактивных психозов.

Как указывают многие исследователи, в условиях стресса необходимы гораздо меньшие дозы психотомиметиков для развития психотического эффекта, который в этих случаях бывает выражен особенно ярко. Это указывает на некоторый синергизм во влиянии эмоционального стресса и психотомиметиков на системы, ответственные за развитие психотических реакций.

В наших исследованиях использование психотомиметика в комбинации со стрессорными воздействиями приводило к глубоким поведенческим сдвигам и к значительным изменениям в деятельности катехоламинных структур центральной нервной системы, выраженным в большей степени, чем при раздельном влиянии этих факторов. В то же время метаболизм серотонина мозга при этой комбинации нарушался не столь значительно, чем при воздействии одного препарата, что может быть объяснено антагонистическим влиянием стрессовой реакции и психотомиметика на серотониновые функции.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования утверждают нас в точке зрения, что развитие психотических реакций имеет прямую связь со специфическими изменениями функций катехоламинных систем мозга. Параллельно могут иметь место различные нарушения в деятельности других нейрохимических механизмов, которые, однако, не являются постоянными и ведущими в генезе психопатологических состояний, хотя, несомненно, накладывают свой отпечаток на его характер. Из этого следует, что деятельность катехоламинных структур мозга или, возможно, некоторых их основных отделов является важнейшим звеном в функциональной системе, обеспечивающей регуляцию психической деятельности.

Возникает вопрос: если в генезе большинства психических болезней ведущую роль играет нарушение деятельности адренергических систем мозга, то чем же объясняется многообразие психопатологических нарушений в кли-



нической практике? Проведенные исследования показали, что в окончательном формировании клинической картины психопатологического состояния большую роль играет ряд факторов. К их числу относятся:

1. Этиологический фактор, который вызвал соответствующие сдвиги в функциях адренергической системы мозга.

2. Характер нарушений функций и метаболизма в катехоламиновых системах мозга.

3. Основная локализация патологии адренергических структур в центральной нервной системе.

4. Другие нейрохимические и нейрофизиологические системы, вовлеченные в патологический процесс.

От специфики этиологического фактора, обуславливающего характерные нарушения в деятельности катехоламиновых систем центральной нервной системы, в значительной мере зависит тип дебюта психопатологического состояния, окончательное формирование клинической картины, длительность болезни, ее течение, курбельность и исход.

Катехоламиновые структуры мозга представляют собой сложнейшую саморегулирующуюся нейрохимическую систему. В зависимости от того, какие фрагменты этой системы — синтез, медиаторные функции, распад и т. д. поражены и каков характер этих поражений, возникают те или иные изменения деятельности адренергического субстрата.

Детальная специфика этих функциональных сдвигов, свойственная различным психическим заболеваниям, до настоящего времени остается не совсем ясной и будет предметом дальнейших исследований.

Однако проведенные исследования позволяют отметить некоторые характерные черты патологии катехоламиновых структур мозга, типичные для шизофрении и реактивных состояний, подробно на которых мы уже останавливались выше.

Характер, динамика и глубина поражения адренореактивных структур мозга имеют большое значение в формировании типа и этапа течения шизофренического процесса и реактивных психозов, что отражается в степени остроты болезни, наличии продуктивной симптоматики, эмоциональном состоянии больного (напряженности, злобности, агрессивности или же депрессии, апатико-абулическом состоянии и т. д.). Нарушение деятельности адренер-



гических систем мозга неизбежно ведет также к изменению ряда вегетативных и двигательных функций.

Проведенные исследования дают основание думать, что одной из главных причин нарушения адренергических процессов мозга является слабость ферментных систем, имеющих отношение к обмену биогенных аминов и, в частности, ферментов группы МАО.

В настоящее время не вызывает сомнения, что наследственный фактор играет большую роль в возникновении шизофренического процесса. В то же время известно, что патология ферментных систем наиболее часто передается потомству. Эти факты еще более убеждают нас в вероятности важного значения патологии ферментов группы МАО в генезе шизофренического процесса.

Все биохимические исследования, выполненные на периферии организма, до последнего времени не давали результатов о существенном различии активности МАО у больных шизофренией и здоровых испытуемых. Однако появились сведения, что МАО в митохондриях тромбоцитов функционально очень близка к МАО мозга. Murphy и Wyatt (1972) использовали эти данные и провели соответствующие исследования, результаты которых показали, что активность МАО тромбоцитов у больных шизофренией значительно ниже, чем у здоровых.

Эти факты не только подтверждают наличие недостаточности ферментной активности при шизофрении, но еще раз свидетельствуют о том, что поражаются главным образом нейрохимические механизмы мозга.

Необходимо однако отметить, что многие исследователи полагают, что при шизофрении ведущую роль играет недостаточность процесса метилирования биогенных аминов, обусловленная слабостью КОМТ (Himwich, 1969; Smythies, 1970). Однако эти авторы говорят об организме в целом, имея в виду и биохимические процессы на периферии. Результаты же наших исследований заставляют предполагать, что в патологии шизофренического процесса, реактивных психозов и, возможно, некоторых других психопатологических состояний основным звеном является недостаточная активность некоторых ферментов центральной нервной системы. При этом получены факты, указывающие на низкую активность МАО.

Вполне вероятно, что при шизофрении эта слабость ферментных систем обусловлена генетическими механизмами. При реактивных состояниях недостаточность фер-



ментов распада, вероятно, является результатом перенапряжения катехоламинных систем мозга, обусловленного эмоциональным стрессом. Не исключена вероятность того, что у субъектов, у которых развиваются психогенные психотические реакции, имеются скрытая недостаточность ферментной группы МАО, низкие ее компенсаторные возможности, что и выявляется при чрезмерной нагрузке на эту систему.

Недостаточность МАО может привести не только к увеличению в мозге активногонорадреналина и серотонина, но и к сдвигу в сторону других путей обмена биогенных аминов, к накоплению промежуточных продуктов их распада, в том числе обладающих психотомиметическим эффектом. Не исключена вероятность того, что в этих условиях дофамин не переходит полностью в порадреналин, а самостоятельно выполняет нейромедиаторные функции, что ведет к неправильной работе синапсов и избыточному разрушению дофамина с образованием токсических продуктов распада (Stein, 1971).

Таким образом, при ослаблении функций МАО речь идет не только об активации специфических клеток центральной нервной системы, но и о нарушении и извращении их деятельности. Несомненно, что столь глубокие и сложные сдвиги функций адренергических и, возможно, серотонинергических механизмов мозга приводят к серьезным нарушениям высшей нервной деятельности. Обнаруженные нами при шизофрении, реактивных состояниях и экспериментальных психозах у животных нарушения адренергических механизмов центральной нервной системы, по всей вероятности, носят сугубо центральный характер, обусловленный специфичностью и автономностью адренергических процессов мозга.

Более неопределенны факты о конкретном нейрохимическом характере нарушений функций адренергических систем при аффективных психозах. Однако есть основания думать, что в генезе маниакальных и депрессивных состояний большую роль играют сдвиги в синтезе и реализации катехоламинов в центральной нервной системе.

5. Наряду с описанными особенностями нарушений деятельности адренергического субстрата формирование ведущего клинического синдрома заболевания в значительной мере определяется тем, какие этажи, структуры и системы центральной нервной системы вовлечены в патологический процесс.



В основном описанная патология нейрохимических механизмов возникает в области наибольшей концентрации адренергических элементов — ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамусе. Однако эти образования (особенно средний мозг) играют важную роль в осуществлении восходящего активирующего влияния на кору, в регуляции вегетативных и двигательных функций и некоторых форм поведения. Поэтому нарушение функций сетевидного образования среднего мозга влечет за собой ряд тяжелых изменений деятельности центральной нервной системы.

Средний мозг является центральным регулирующим звеном системы Пейпца — Науты, которая играет значительную роль в интеграции эмоций, мотивации поведения, процессах памяти и т. д. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что изменения функций лимбической системы, в частности гиппокампа, наблюдающиеся при психических заболеваниях, в значительной мере зависят от патологического влияния со стороны среднего мозга.

Нарушение адренергических процессов мозга и связанное с ним изменение функций сетевидной формации, гипоталамуса и некоторых других отделов центральной нервной системы в силу внутрицентральных функциональных взаимодействий приводят к дисфункции ряда других образований и систем мозга, что в целом и определяет патологическое состояние центральной нервной системы, общую картину и характер заболевания. При этом в зависимости от того, в каких областях мозга преимущественно развивается патологический процесс и какие нейрохимические системы в него вовлечены, формируется тот или иной клинический синдром.

Согласно результатам наших исследований, ведущим звеном в формировании кататонического и реактивного ступора является патологическое возбуждение в области ретикулярной формации среднего мозга, в которое вовлечены не только адренергические, но и другие нейрохимические, в частности, холинергические элементы.

Исследования больных с галлюцинаторно-параноидным синдромом шизофренического и реактивного гепеза, изучение центрального механизма веществ, вызывающих сходный синдром, указывают на наличие в этих случаях патологии лимбической системы и в первую очередь гиппокампа и перегородки. Есть основание думать, что в этих



случаях в патологический процесс наряду с адренергическими элементами вовлекаются и серотонинергические механизмы, в том числе в области палеокортекса.

Наряду с наличием основной патологии при указанных синдромах имеется также и обширная «крона» патологических наслоений, характеристика которых в значительной мере связана с особенностями этиологического фактора, что в целом и определяет клиническую картину психопатологического состояния.

Анализ результатов исследований приводит нас к заключению о единстве нейрофизиологической и нейрохимической организации сходных психопатологических синдромов независимо от этиологии их возникновения. Это единство представляет собой в нейрофизиологическом отношении характерную законченную архитектуру, в которой составные компоненты и механизмы обладают и качественно различными чертами функционирования. Естественным следствием обширной физиологической архитектуры является неизбежная неравноценность ее компонентов в формировании психопатологического синдрома. Очевидно, всегда имеется ведущее и второстепенные звенья в механизме патологических изменений функций центральной нервной системы, составляющих основу конкретного психопатологического состояния.

Ведущее звено, очевидно, является общим для патогенеза сходных синдромов различной этиологии. С другой стороны, второстепенные звенья различных патологических наслоений, как правило, определяют симптомы, специфические для конкретной психопатологической формы, и отражают характерные особенности заболевания. Формирование целостной клинической картины заболевания в значительной мере определяет также и то, какие другие нейрохимические системы вовлечены в патологический процесс.

Все нейрохимические процессы в центральной нервной системе тесно взаимосвязаны. В последнее время появляется все больше фактов не только о функциональной связи различных нейрохимических систем мозга, но и о непосредственных их химических контактах, в частности, о взаимодействии промежуточных продуктов распада, об участии в метаболизме одних и тех же ферментов, об образовании смешанных комплексов и т. д. (Himwich, 1965; Burn, 1967; Galzigna, 1970).

Таким образом, нарушение деятельности катехоламин-новых систем не может остаться изолированным и неиз-

бежно  
химич  
ской  
роль  
исключ  
те соо  
органи  
Та  
зобра  
в о д: п  
ческие  
метико  
ского ф  
мов в с  
Одна  
ся, по в  
смейкер  
ширных  
рушений  
От эт  
рования  
развиваю  
нейрофиз  
стоит в то  
цию весьм  
в организ  
лом и опр  
ского состо  
Привед  
ческих про  
ляются ли  
как детализ  
стей патоло  
нервной сист  
Более глу  
рохимическ  
логических со  
дения патоген  
и для целенап  
препаратов.  
В настояще  
шения нейрохи  
время, несомн  
стояний бол  
20 Анохина



бежно влечет за собой изменение в работе и других нейрохимических систем мозга, в частности, серотонинергической и холинергической, состоящие которых также играет роль в формировании клинической картины болезни. Не исключена возможность и сопутствующих сдвигов в работе соответствующих биохимических систем на периферии организма.

Таким образом, подводя итог всему приведенному и рассмотренному материалу, мы можем сделать главный вывод: исследованные психические заболевания и патологические состояния, возникающие под влиянием психотомиметиков, являются следствием главнейшего патогенетического фактора — дисфункции катехоламиновых механизмов в специфических элементах мозга.

Однако патология адренергических процессов является, по всей вероятности, лишь начальным звеном, «нейсмейкером», триггерным механизмом развития более обширных нейрохимических и нейрофизиологических нарушений.

От этого исходного нейрохимического факта до формирования определенного психопатологического синдрома развиваются вполне организованные нейрохимические и нейрофизиологические процессы. Суть этих процессов состоит в том, что они переводят микрохимическую дисфункцию весьма ограниченного количества нервных элементов в организованную патофункциональную систему, что в целом и определяет клиническую картину психопатологического состояния.

Приведенные представления о нарушениях нейрохимических процессов мозга при психических заболеваниях являются лишь общей принципиальной схемой, в то время как детализация этой схемы, глубокое изучение особенностей патологии нейрохимических механизмов центральной нервной системы являются задачей будущего.

Более глубокое и подробное знание особенностей нейрохимических процессов мозга при различных психопатологических состояниях имеет большое значение для проведения патогенетической терапии психических заболеваний и для целенаправленного синтеза новых психотропных препаратов.

В настоящей монографии анализировались лишь нарушения нейрохимических процессов при психозах. В то же время, несомненно, в патогенезе психопатологических состояний большую роль играют и изменения других функ-



ций и систем организма — генетических, иммунологических, биохимических и т. д. Однако в последнее время появляется все больше сведений о том, что многие иммунологические и генетические процессы в организме тесно взаимосвязаны с нейрхимическими функциями. В частности предполагается, что основой генетических расстройств при шизофрении являются биохимические сдвиги (Denber, 1970). Эти факты в совокупности со значительной ролью нейрхимических процессов в деятельности центральной нервной системы на различных уровнях — от функций отдельных нейронов и синапсов до организации функциональных систем и работы целостного мозга — позволяют отводить ведущее место в патогенезе психических заболеваний нарушениям нейрхимических механизмов мозга.

ЛП  
Авр  
ни  
Ага  
эф  
19  
Ала  
ни  
ди  
и  
Алек  
тор  
Алли  
ско  
с.  
Ани  
и Э  
хо  
Анох  
обр  
лек  
с. 9  
Анох  
ход  
т. 1  
Анох  
М.,  
Анох  
нау  
Анох  
роп  
Анох  
мот  
кон  
Ряз  
Анох  
стра  
ССС  
Ахаба  
мозг  
набл  
с. 14  
Балон  
физи  
ческ  
мозг  
комп  
Бани  
нару  
с. 293



## ЛИТЕРАТУРА

- Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., «Медицина», 1964, 304 с.
- Агафонов В. Г. Тормозящее влияние аминазина на центральный эффект болевого раздражения. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1956, т. 56, № 2, с. 94—103.
- Аладжалова Н. А., Лучинин Ю. С. Перераспределение функциональных связей внутри лимбической системы в связи с действием диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК). — В кн.: Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса. М., 1968, с. 6—7.
- Александровский Ю. А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М., «Медицина», 1973, 335 с.
- Алликетс Л. Функциональное значение и фармакология лимбической системы. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1964, т. 64, № 8, с. 1241—1248.
- Аничков С. В., Бородкин Ю. С. Несоответствие между поведением и ЭЭГ при применении фармакологических средств. — В кн.: Психофармакология и регуляция поведения. М., 1966, с. 12—16.
- Анохин П. К. Роль ориентировочно-исследовательской реакции в образовании условного рефлекса. — В кн.: Ориентировочный рефлекс и ориентировочно-исследовательская деятельность. М., 1958, с. 9—25.
- Анохин П. К. Новые данные к характеристике специфичности восходящих активаций. — «Ж. высшей нервной деятельности», 1962, т. 12, № 3, с. 379—390.
- Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., «Медицина», 1967.
- Анохин П. К. Теория функциональной системы. — «Успехи физиол. наук», 1970, т. 1, № 1, с. 19—54.
- Анохин П. К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона. — «Успехи физиол. наук», 1974, т. 5, № 2, с. 5—92.
- Анохина И. П. Тормозящее действие ретикулярной формации на моторные эффекты коркового происхождения. — В кн.: Тез. докл. конф., посвящ. 110-й годовщине со дня рожд. И. П. Павлова. Рязань, 1959, с. 48.
- Анохина И. П. О физиологических свойствах адренергического субстрата ретикулярной формации ствола мозга. — «Физиол. ж. СССР», 1961, т. 43, с. 3.
- Ахабадзе Р. А. О динамике биоэлектрической активности головного мозга у больных в поздней стадии шизофрении при длительном наблюдении. — В кн.: Проблемы шизофрении. Тбилиси, 1967, с. 141—143.
- Балонов Л. Я., Кауфман Д. А., Соллертинская Т. П. К вопросу о физиологическом механизме действия амитал-натрия на электрическую активность неокортикальных и лимбических структур мозга. — В кн.: Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса. М., 1968, с. 226—228.
- Банщиков В. М., Столяров Г. В. Обмен адреналина и психические нарушения. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1963, т. 63, № 2, с. 295—303.



- Бару А. М. Выделение катехоламинов с мочой при аффективных нарушениях у психически больных. — В кн.: Адреналин и адреналин. М., 1964, с. 179—183.
- Беленькая Н. Я. Электрофизиологические исследования больных шизофренией в конечном состоянии. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1963, т. 63, № 8, с. 1223—1228.
- Бериташвили И. С. Эмоциональная психонервная и условно рефлекторная деятельность архипалеокортекса. В кн.: Гагренские чтения. М., 1968, т. 5, с. 11—45.
- Бондарев В. Н., Войтинский Е. Я. О характере электроэнцефалограммы у больных шизофренией с выраженным дефектом психики. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1962, т. 62, № 5, с. 735—740.
- Бондаренко Т. Т. Взаимодействие эффекта диэтиламида лизергиновой кислоты и аминазина на уровне отдельных нейронов ретикулярной формации среднего мозга. — «Бюлл. exper. биол. мед.», 1972, № 11, с. 44—47.
- Буторин В. И. О влиянии психотропных веществ на высшую нервную деятельность при психозах. — В кн.: Симпозиум. Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность. М., 1963, с. 3—42.
- Вальдман А. В. Роль гипоталамуса в эмоционально-поведенческих актах. — В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. М., 1972, с. 108—117.
- Вартанян М. Е. Биологические нарушения и их генетическая детерминация. — В кн.: Шизофрения. М., 1972, с. 338—379.
- Виноградова В. М., Смирнов Г. Д. Влияние серотонина и мескалина на возбудимость коры больших полушарий. — «Докл. АН СССР», 1967, т. 175, № 1, с. 243—246.
- Виноградова О. С. Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы. М., изд-во АПН РСФСР, 1961, 208 с.
- Влияние адрено- и симпатолитических препаратов на изменения первичных ответов в зрительной зоне коры, вызванные диэтиламином лизергиновой кислоты. — «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 4, с. 405—408. Авт.: С. Я. Арбузов, А. Е. Александрова, В. М. Виноградов, С. Ф. Фролов.
- Вовин Р. Я. Динамика психопатологической структуры и экскреции катехоламинов в процессе лечения больных с параноидальными и параноидными структурами. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1967, т. 67, № 12, с. 1825—1831.
- Гамбург А. Л., Денисова А. М. Влияние некоторых фармакологических препаратов на биоэлектрическую активность головного мозга при шизофрении. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1964, т. 64, № 1, с. 116—124.
- Гилинский М. А. Холинергическая медиация некоторых ретикулярных влияний на активность корковых нейронов. — В кн.: Физиология и патология лимбического кортико-ретикулярного комплекса. М., 1968, с. 74.
- Глазов В. А. Шизофрения. М., «Медицина», 1965, 228 с.
- Горкин В. З. Моноаминоксидазы (современные представления о природе и физиологической роли). — В кн.: Биогенные амины. М., 1967, с. 146—161.
- Гринштейн В. Я., Ратенберг Н. С., Морозова Т. Н. Данные экспериментального и клинического изучения нового ингибитора моноаминоксидазы трансамина. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1962, № 12, с. 1806—1812.



- Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., «Медицина», 1966, 183 с.
- Давыдова И. Б., Минскер Э. И., Орловская Д. Д. Влияние сыворотки крови больных шизофренией на содержание катехоламинов в мозговой ткани животных. — «Вопросы мед. химии», 1966, т. 12, № 2, с. 150—154.
- Деглин В. Я. Исследование развития кататонического синдрома при шизофрении в онтогенетическом аспекте (по клиническим и электроэнцефалографическим данным). — «Ж. невропат. и психиатр.», 1968, т. 65, № 7, с. 1068—1072.
- Денисенко П. П. Центральные холинолитики. Л., «Медицина», 1965, 279 с.
- Дмитриев Л. И. О терапевтическом механизме действия резерпина при кататонической ступорозной форме шизофрении. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1963, № 1, с. 103—107.
- Закусов В. В., Шаров П. А. Адренергический компонент в механизме действия некоторых психостимуляторов. — В кн.: Актуальные вопросы клинической и судебной психиатрии. Л., 1970, с. 285—299.
- Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. М., «Медицина», 1973, 272 с.
- Захарьин Ю. Л. Содержание катехоламинов в крови психически больных и его изменение под влиянием аминазина и инсулина. — «Ж. невропатол. и психиатр.», т. 63, № 8, с. 1198—1207.
- Зимкина А. М. О некоторых электроэнцефалографических показателях патологии мезодиэнцефальных структур у человека. — В кн.: Электрофизиологические исследования в клинике и экспериментальной практике. Л., «Медицина», 1964, с. 3—26.
- Зурабашвили А. Д. О церебральных основах шизофрении в разрезе электроэнцефалографии. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1949, т. 19, № 3, с. 9—16.
- Иваницкий А. М., Мякина Е. Б., Иванов Н. А. Некоторые сопоставления между нарушениями электрической активности мозга и изменением адреналинового обмена у больных, находящихся в реактивном состоянии. — В кн.: 4-й Всесоюз. съезд невропатологов и психиатров, 1963, т. 1, с. 413—414.
- Плющенко Р. Ю., Назаров Л. А. К механизму центрального действия серотонина. — «Докл. АН СССР», 1963, т. 5, с. 1217—1232.
- Каграманов К. М. Химическая характеристика синаптических организаций коркового нейрона. — В кн.: Интегративная деятельность мозга. М., 1967, с. 42—43.
- Калюжный Л. В. К вопросу о химических механизмах некоторых форм поведения. — «Успехи совр. биол.», 1964, т. 57, № 2, с. 232—244.
- Косицкий Г. П., Смирнов В. М. Нервная система и «стресс». М., «Наука», 1970, 200 с.
- Костандов Э. А. Нарушения ориентировочного рефлекса у больных шизофренией с апатико-абулическим синдромом. Автореф. дисс. докт. М., 1964.
- Ландо И. И., Нуллер Ю. Б. Клинико-биохимические исследования больных шизофренией в процессе лечения резерпином. — В кн.: Больных шизофренией в процессе лечения резерпином. М., 1965, с. 111—128.
- Резерпин в психиатрической практике (нейроморфологические предпосылки). — «Успехи совр. биол.», 1968, т. 65, № 1, с. 34—65.
- Леонтович Т. А. К проблеме эмоций (нейроморфологические предпосылки). — «Успехи совр. биол.», 1968, т. 65, № 1, с. 34—65.
- Лидерман Р., Бокова И. О возможной природе и механизме действия активного фактора сыворотки больных шизофренией. —



- В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 32—34.
- Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. М., «Наука», 1968, 236 с.
- Матвеев В. Ф. К вопросу о механизме действия резерпина. — В кн.: Резерпин в психиатрической практике. М., 1965, с. 162—185.
- Матлина Э. Ш. Обмен катехоламинов в гормональном и медиаторных звеньях симпато-адреналовой системы при стрессе. — «Успехи физиол. наук», 1972, т. 3, № 4, с. 92—131.
- Машковский М. Д. Психофармакологические средства стимулирующего типа. — «Вестн. АМН СССР», № 10, 1961, с. 68—78.
- Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Изучение сравнительного влияния серотонина (5-окситриптамина) и мексамина (5-метокситриптамина) на биоэлектрическую активность головного мозга. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1962, т. 62, № 10, с. 1508—1516.
- Месхи Р. Г. О некоторых особенностях обмена серотонина при шизофрении. — В кн.: Проблемы шизофрении. Тбилиси, 1967, с. 222—226.
- Мешман В. Ф. Некоторые физиологические характеристики влияния диэтиламина лизергиновой кислоты на сенсомоторное поле коры больших полушарий. — «Бюлл. экспер. биол. мед.», 1966, № 11, с. 65—70.
- Мильштейн Г. И., Спивак Л. И. Психотомиметики. Л., «Медицина», 1971, 149 с.
- Михельсон М. Я., Щелкунов Е. Л. Адренергические структуры головного мозга и действие некоторых психотропных лекарственных веществ. — В кн.: Доклады симпозиума «Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность». Л., 1963, с. 44—134.
- Монахов К. К. К вопросу о механизме пространственной синхронизации биоэлектрической активности в коре головного мозга. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1963, т. 63, № 12, с. 1835—1841.
- Морозов Г. В. Ступорозные состояния. М., «Медицина», 1968, 241 с.
- Морозов Г. В., Анохина И. П. Изучение функционального состояния центральных адренергических и холинергических структур на различных этапах течения шизофрении. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1966, № 8, с. 1219—1227.
- Наджаров Р. А. Клинический аспект биологических исследований патогенеза шизофрении. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 8—11.
- Новикова Л. А. Современные представления о происхождении корковой ритмики и анализе электроэнцефалограммы. — В кн.: Современные проблемы электрофизиологического исследования нервной системы. М., 1964, с. 225—288.
- Ноздрачев А. Д. Некоторые современные представления о роли серотонина в организме и вызываемых им изменениях физиологических функций. — «Успехи совр. биол.», 1962, т. 54, № 2, с. 129—145.
- Нуллер Ю. Б. Лечение резерпином больных психическими заболеваниями. — В кн.: Резерпин в психиатрической практике. М., 1965, с. 20—83.
- О влиянии аминазина на восходящие и нисходящие функции ретикулярной формации. — «Физиол. ж. СССР», 1961, т. 47, № 7, с. 852—862. Авт.: А. В. Вальдман, З. И. Иванова, Г. В. Ковалев, В. П. Лебедев, А. И. Шаповалова.



Орбачевская В. Д., Манов Г. А., Пухова Г. С. Катехоламины в моче, крови и спинномозговой жидкости у больных шизофренией. — В кн.: Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса. М., 1968, с. 152—153.

Орловская Д. Д., Гаскин Л. З., Минскер Э. И. Некоторые особенности биологического стрессового действия сыворотки крови больных шизофренией в связи с проблемой стресса. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 35—38.

Очерки психофармакологии человека. Л., 1968. Авт.: Н. Н. Трауготт, Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов и др.

Павлов П. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.—Л., Госиздат, 1927, 371 с.

Полищук И. А. Биохимические синдромы в психиатрии. Киев, «Здоровье», 1967, 135 с.

Рапопорт Р. И., Вартанян М. Е. Изучение особенностей биологических жидкостей больных шизофренией. — В кн.: Шизофрения. М., 1965, с. 379—384.

Ромасенко В. А. Некоторые морфологические и гистохимические изменения в организме животных под влиянием сыворотки крови больных шизофренией. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 39—45.

Саарма Ю. М. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, «Валгус», 1970, с. 186.

Саарма Ю. М., Алликметс Л. Фармакология эмоционального поведения. — В кн.: Доклады 18-го международного конгресса по психологии. М., 1966, т. 18, с. 61—65.

Семенов С. Ф. Проблема течения первично-психических заболеваний. — В кн.: Материалы конференции центрального научно-исследовательского института судебной психиатрии. М., 1971, с. 265—270.

Симонов П. В. Роль гиппокампа и миндалины в регуляции эмоций. — В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., 1972, с. 93—107.

Смирнов Г. Д., Виноградова В. М. Действие катехоламинов (при дрола и фенамина) на некоторые синаптические системы коры головного мозга. — «Бюлл. экспер. биол. и мед.», 1967, 64, с. 30—33.

Снежневский А. В. Прогноз исследования шизофрении. — «Вестн. АМН СССР», 1970, № 6, с. 83—88.

Снежневский А. В. Общепатологическое и психологическое в клинике шизофрении. — «Вестн. АМН СССР», 1971, № 5, с. 3—6.

Столяров Г. В. Влияние ипразида и резерпина на эффект диэтил-амида лизергиновой кислоты. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1966, т. 66, № 10, с. 1571—1574.

Судаков К. В. Биологические мотивации. М., «Медицина», 1971, 304 с.

Толмасская Э. С., Дыкман Л. М., Аршавский В. В. Электрофизиологические данные о механизме действия резерпина. — В кн.: Резерпин в психиатрической практике. М., 1965, с. 129—139.

Утевский А. М. Обмен катехоламинов и его функциональное значение. — В кн.: Адреналин и норадреналин. М., 1964, с. 8—18.

Фейгенберг И. М. Сравнительная электроэнцефалографическая характеристика различных клинических групп больных шизофренией. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1964, т. 64, № 4, с. 567—574.



- Фелинская Н. И. Реактивные состояния в судебно-психиатрической клинике. М., «Медицина». 1968 292 с.
- Физиология и фармакология синаптической передачи. — Материалы международного семинара ИБРО ЮНЕСКО (Киев, 11—23 мая 1970 г.). Л., 1973.
- Хананашвили М. М. Роль лимбической системы мозга в организме и регуляции эмоций. — В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. Л., 1972, с. 63—76.
- Христолюбова Н. А. Влияние диэтиламина лизергиновой кислоты (ДЛК) на содержание моноаминов в некоторых ядрах среднего мозга и гипоталамуса. — «Бюлл. exper. биол. и мед.», 1970, № 8, с. 53—55.
- Чалисов М. А. К патогенезу шизофрении. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 65—68.
- Чудновский В. С. Электроэнцефалографические исследования в клинике психических заболеваний. М., 1960, 79 с.
- Шумилина А. И. Сравнительная характеристика электрической активности сетчатого образования и коры головного мозга при выработке условного оборонительного рефлекса. — «Физиол. ж. СССР», т. 45, 1959, с. 1176—1187.
- Щелкунов Е. Л. Действие аминазина, хлорацетилена, фенамина и их сочетаний на пищевые и оборонительные условные рефлексы у крыс в лабиринте. — «Ж. высшей нервной деятельности», 1962, т. 12, № 1, с. 173—180.
- Электрофизиологическое изучение механизма действия аминазина. — «Ж. невропатол. и психиатр.», 1961, т. 61, № 2, с. 208—217. Авт.: Л. Г. Воронин, Э. С. Толмасская, К. Г. Гусельникова, В. И. Гусельников.
- A further study of catecholamine omicron-methylation in schizophrenia.* — «Nature», 1966, p. 604—605. Aut.: A. F. Wagner, V. Y. Cirillo, M. A. Meisinger, R. E. Armond, F. A. Kuehl, N. G. Brink.
- Albe-Fessard D.* Electrophysiological studies of some deep cerebral structures in man. — «J. neurol. Sci.», 1966, v. 3, p. 37—51.
- Antagonism of 5-hydroxytryptamine by LSD-25 in the central nervous system: a possible neuronal basis for the actions of LSD-25.* — «Brit. J. Pharmacol.», 1970, v. 40, p. 202—218. Aut.: R. J. Boakes, P. B. Bradley, I. Briggs, A. Dray.
- Argintaru D.* Contributii electroencefalografic in studical schizophreniei. — «Stud. Cercet. Neurol.», 1964, v. 9, p. 423—436.
- Axelrod J.* The uptake, storage, release and metabolism of noradrenaline in sympathetic nerves. — In: Mechanisms of synaptic transmission. Ed: K-Akert, P. Waser. Elsevier Comp. 1969, p. 21—32.
- Baust W., Niemczyk H.* Further studies on the action of adrenergic drugs on cortical activity. — «Electroenceph. clin. Neurophysiol.», 1964, v. 17, p. 261—271.
- (Bergen D.) Берген Д.* Исследование шизофрении, возможная связь с факторами крови. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 21—26.
- Biochemical correlates of behavior in schizophrenic patients.* — «Arch. Gen. Psychiat.», 1963, v. 13, p. 521—531. Aut.: H. H. Berlet, K. Matsumoto, G. P. Pscheidt, C. Bull, H. E. Himwich.
- Bliss E. L., Zwanziger J.* Brain amines and emotional stress. — «J. Psychiat. Res.», 1966, v. 4, p. 189—198.



- Boulton A. Biochemical research in schizophrenia. — «Nature», 1971, v. 231, p. 22—28.
- Braak H. Biogene amine in Gehirn vom Frosch (*Rana esculenta*). — «Z. Zellforsch.», 1970, v. 106, p. 269—308.
- Bradley P. B., Mollica A. The effect of adrenaline and acetylcholine on the activity of single neurones in the reticular formation of the brain. — «J. Physiol.», 1958, v. 140, 11 p — 12 p.
- (Brady J. V.) Брейди Дж. Палеокортекс и мотивация поведения. Механизмы целого мозга. М., 1963, с. 138—182.
- Brawley P., Duffield J. C. The pharmacology of hallucinogens. — «Pharm. Rev.», 1972, v. 34, p. 31—66.
- (Brazier M.) Брейже М. А. Б. Электрофизиологическое изучение зрительного бугра и гиппокампа у человека. — «Физиол. ж. СССР», т. 53, 1967, № 9, с. 1026—1033.
- Brengelmann J. C., Pare C. M., Sandler M. Effects of 5-hydroxytryptophan on schizophrenia. — «J. ment. Sci.» (London), 1959, v. 105, p. 770—776.
- Brodie B. B., Beaven M. A. Neurochemical transducer systems. — «Med. exp.», 1963, v. 8, p. 320—351.
- (Brodie B. B., Bogdanski D. F., Shore P. A.) Бродье Б., Богданский Д., Шор П. Действие психотропных средств (с биохимической и физиологической точек зрения). — В кн.: Биохимия психозов. М., 1963, с. 169—181.
- Brune G. G. Biogenic amines in mental illness. — «Int. Rev. Neurobiol.», 1965, p. 197—220.
- Bryson G. Biogenic amines in normal and abnormal behavioural states. — «Clin. Chem.», 1971, v. 17, p. 5—26.
- Buscaino G. A., Stefanachi L. Urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid in psychotic and normal subjects. — «Arch. Neurol.», 1958, v. 80, p. 78—85.
- Buscaino V. M. Pathogénèse et etiologie biologiques de la schizophrénie. — «Acta Neurologica», Napoli, 1958, v. 13, p. 1—26.
- Campbell C. M., Finley K. H. Electroencephalography in schizophrenia. — «Amer. J. Psychiat.», 1941, v. 98, p. 374—381.
- Carlsson A. Physiological and pharmacological release of monoamines in the central nervous system. — «In: Mechanisms of release of biogenic amines. Ed. Von Euler, S. Rossel, B. Uvnäs. Pergamon Press, 1966, p. 331—346.
- Cohen S., Edwards A. E. The interaction of LSD and sensory deprivation: physiological considerations. — «Rec. Adv. Biol. Psychiatr.», 1964, v. 6, p. 139—144.
- Connell P. H. Amphetamine psychosis. London, 1958, 133 p.
- Costa E., Brodie B. B. The effect of drugs on storage and release of serotonin and catecholamines in brain. — «Biochem. Pharmacol.», 1961, v. 8, p. 126—131.
- Cross tolerance between LSD and psilocybin. — «Psychopharmacologia», 1961, v. 2, p. 147. Aut.: H. Isbell, A. B. Wolbach, I. A. Wikler, E. J. Miner.
- Curtis D. R., Koizumi K. Chemical transmitter substances in brain stem of cat. — «J. Neurophysiol.», 1961, v. 24, p. 80—90.
- Dahlstrom A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. — «Acta physiol. scand.», 1964, v. 62, Suppl. 232, p. 1—55.



- (Delgado J.) Дельгадо Д. Лимбическая система и свободное поведение. — В кн.: Лимбика. М., 1967, с. 88—89.
- Dell M. Monoamines et systemes de projections diffuses. — In: Monoamines et systeme nerveux central. Genève, 1962, p. 133—140.
- Denber H. C. B. Nature and etiology of schizophrenia. — In: Biochemistry of brain and behavior. New-York, 1970, p. 171—205.
- Dewhurst W. G. New theory of cerebral amine function and its clinical application. — «Nature», 1968, v. 218, p. 1130—1133.
- Domer F. R., Longo V. G. Effect of 5-hydroxytryptophan on the cerebral electrical activity of the rabbit. — «Arch. int. pharmacodyn», 1962, v. 136, p. 204—218.
- Drug dependence: its significance and characteristics. — «Psychopharmacol. Bulletin», 1966, 3, p. 1—12.
- (Eccles J.) Экклз Д. Физиология синапсов. Пер. с англ. М., «Мир», 1966, 395 с.
- EEG and behavioral changes in schizophrenia. — «Arch. gen. psychiat.», 1964, v. 10, p. 340—344. Aut.: A. Sugerman, L. Goldstein, A. Mirphrce, C. Pleifferm E. Jenney.
- Effects of mescaline, LSD-25 and adrenochrome on depth electrograms in man. — «Arch. Neurol. (Chic.)», 1956, v. 75, p. 579—587. Aut: B. E. Schwarz, C. W. Sem-Jacobsen, M. C. Petersen.
- Euler U. S. Catecholamines in nerve and organ granules. — In: Mechanisms of release of biogenic amines. Pergamon Press, 1966, p. 211—222.
- Excretion of catecholamines and exacerbation of symptoms in schizophrenic patients. — «J. of Psychiat. Res.», 1964, v. 2, p. 163—168. Aut.: G. R. Pscheidt, H. Berlet, C. Bull, J. Spaide, H. Himwich.
- Faurbye A. The role of amines in the etiology of schizophrenia. — «Comp. Psychiat.», 1968, p. 155—177.
- Feldstein A., Hoagland H., Freeman H. Radioactive serotonin in relation to schizophrenia. — «Arch. Gen. Psychiat.», 1961, v. 5, p. 246—251.
- Fink M., Simeon J., Haque W. e. a. Prolonged adverse reactions to LSD in psychotic subjects. — «Arch. Gen. Psychiat.» (Chicago), 1966, v. 15, p. 450—454.
- (Frankenhaeuser M.) Франкенхойзер М. Некоторые аспекты исследований в физиологической психологии. — В кн.: Эмоциональный стресс. Л., 1970, с. 24—36.
- (Friedhoff A. J.) Фридгофф А. Современное состояние исследований диметоксифенилэтиламина. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 76—78.
- Fuxe K., Dahlstrom A., Hillarp H. A. Central monoamine neurons and monoamine neurotransmission. — «23 Int. Congr. Physiol. Sci.», 1965, p. 419—434.
- Galzigna L. Complex between acetylcholine and catecholamines and their tolerance to mental illness. — «Nature», 1970, v. 225, p. 1058—1059.
- (Gellhorn E., Loofborrow J.) Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. М., 1966.
- Gey K. F., Pletscher A. Influence of chlorpromazine and chlorprothixene on the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and dopamine. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1961, v. 133, p. 18—24.
- Gjessing L. R. A review of the biochemistry of periodic catatonia. IV World congress of psychiatry. Madrid, 1966, p. 25.



- Glowinski J., Axelrod J., Iverson L. L.* Regional studies of catecholamines in the rat brain. IV. Effects of drugs on the disposition and metabolism of H-3-norepinephrine and H-3-dopamine. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1966, v. 153, p. 30—41.
- Green H., Erickson R. W.* Further studies with tranylcypromine (monoamine oxidase inhibitor) and its interaction with reserpine in rat brain. — «Arch. int. Pharmacodyn», 1962, v. 135, p. 407—425.
- Heath R. G., Fizjarrell A., Krupp I. M.* Pathogenetic studies of schizophrenia: ferritin and fluorescein labeling of Ig G. — In: The future of the brain sciences. New York, 1969, p. 485—500.
- Heller B.* Influence of treatment with an amino oxidase inhibitor on the excretion of bufotenin and the clinical symptoms in chronic schizophrenic patients. — «Int. J. Neuropsychiat.», 1966, v. 2, p. 193—203.
- Hillarp N. A., Fuxe K., Dahlström A.* Central monoamine neurons. — In: Mechanisms of release of biogenic amines. Pergamon Press, 1966, p. 31—58.
- Himwich H. E.* Relationship between urinary constituents and exacerbations of behavior in schizophrenic patients. — In: The Future of brain sciences. New York, 1969, p. 473—484.
- Hoagland H.* Biochemical aspects of schizophrenia. — «J. nerv. ment. Dis.», 1958, v. 126, p. 211—220.
- Hockman Ch. H., Perrin R. G., Kalant H.* Electroencephalographic and behavioral alterations produced by  $\Delta_1$ -tetrahydrocannabinol. — «Science», 1971, v. 172, p. 968—970.
- Hoffer A.* Adrenaline metabolites and schizophrenia. — «Dis. nerv. Syst.», 1960, v. 21, suppl. 2, p. 79—86.
- Holland B., Cohen G., Goldenberg M.* The stability of epinephrine and arterenol (norepinephrine) in plasma and serum: a comparison of normal and schizophrenic subjects. — «Arch. Neurol. (Chic.)», 1958, v. 80, p. 484—487.
- Hollister L.* Drug-induced psychosis and schizophrenic reactions: a critical comparison. — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1962, v. 96, p. 80—92.
- (Huszak I., Durko I.) Хусак И., Дурко И.* Обмен индолсодержащих соединений при шизофрении. — В кн.: Шизофрения. Т. 1, М., 1965, с. 458—464.
- Isbell H., Wolbach A. B., Rosenberg D. E.* Observations on direct and cross tolerance with LSD and dextroamphetamine in man. — «Fed. Proc.», 1962, v. 21, p. 416.
- Jasper H. H.* Some relationships between the waves of the cortex. — In: V International Congress of electroencephalography and clinical neurophysiology. Roma, 1961, p. 1—2.
- Jus A., Laskowska D., Zimny S.* Studies of the serotonin content in blood in acute psychotic states (exogenous psychoses, certain psychoses on the schizophrenic group). — «Psychiat. Neurol. med. Psychol.», 1960, v. 12, p. 241—244.
- Kawka Z. M.* A review of the central action of serotonin and its implications in schizophrenia. — «Am. J. Pharmacol.», 1967, v. 139, p. 136—154.
- Kety S. S.* Current biochemical approaches to schizophrenia. — «New Engl. J. Med.», 1967, v. 276, p. 325—331.
- Key B. J.* The effects of drugs in relation to the afferent collateral system of the brain-stem. — «Electroenceph. clin. Neurophysiol.», 1965, v. 18, p. 670—679.



- Killam K. F., Killam E. K. The action of lysergic acid diethylamide on central afferent and limbic pathways in the cat. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1956, v. 116, p. 35—36.
- Knoll J., Vizi E. S. Cross-tolerance between para-bromo-methamphetamine (v—III) and LSD-25. — «Pharmacology», 1970, v. 4, p. 278—286.
- Kopin I. J. Storage and metabolism of catecholamines: the role of monoamine oxidase. — «Pharmacol. Rev.», 1964, v. 16, p. 179—191.
- Krnjevic K., Phillis J. W. Actions of certain amines on cerebral cortical neurones. — «Brit. J. Pharmacol.», 1963, v. 20, p. 471—490.
- Lazarus R. S. The concepts of stress and disease. — In: Society Stress and Disease. Oxford University, 1971, p. 53—60.
- Lester B. K., Edwards R. J. EEG fast activity in schizophrenic and control subjects. — «Int. J. Neuropsychiat.», 1960, v. 2, p. 143—151.
- (Levi L.) Леву Л. Эндокринные реакции во время эмоционального стресса. — В кн.: Эмоциональный стресс. Л., 1970, с. 129—134.
- Longo V. G. Neuropharmacology and behavior. San-Francisco, 1972.
- McClure D. J. Biochemistry of depression. — «Canad. Psychiat. Ass. J.», 1971, v. 16, p. 247—252.
- Magoun H. W. An ascending reticular activating system in the brain stem. — «Arch. Neurol. Psychiatr.», 1952, v. 67, p. 145—154.
- Malhotra C. L., Prasad K. Effect of chlorpromazine and reserpine on the catecholamine content of different areas of the central nervous system of the dog. — «Brit. J. Pharmacol.», 1962, v. 18, p. 595—599.
- Mandell A. J. The Status of research in biochemical psychiatry. — «Biological Psychiatry», 1973, v. 7, p. 153—159.
- Marrazzi A. S. The effects of certain drugs of cerebral synapses. — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1957, v. 66, p. 496—507.
- Martens S., Vallbo S., Melander B. Studies on the role of ceruloplasmin in schizophrenia. — «Int. Rev. Neurobiol.», 1959, v. 1, p. 333—342.
- Melander B., Martens S. The mode of action of taraxein and LSD. — «Dis. nerv. Syst.», 1958, v. 19, p. 478—479.
- Monnier M., Cangloff H. Rabbit brain research. Elsevier, 1961.
- Murphy D., Wyatt R. Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from schizophrenic patients. — «Nature», 1972, v. 138, p. 5361.
- Moruzzi G. Reticular formation of the brain. — «Electroenceph. clin. Neurophysiol.», 1959, v. 9, p. 624.
- (Nauta W.) Нauta У. Некоторые связи лимбической системы. — В кн.: Механизмы целого мозга. М., 1963, с. 182—198.
- (Ochs S.) Окс С. Основы нейрофизиологии. Пер. с англ. М., «Мир», 1969, 448 с.
- Olds J., Travis R. P. Effects of chlorpromazine, meprobamate pentobarbital and morphine on self-stimulation. — «Pharmacol. exp. Ther.», 1960, v. 128, p. 397—404.
- On current status of serotonin as a brain neurohormone and in action of reserpinelike drugs. — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1962, v. 96, p. 118—133. Aut.: E. Costa, G. L. Gessa, C. Hirsch, R. Kunzman, B. B. Brodie.
- Osmond H. Химические концепции психоза. — В кн.: Биохимия психозов. М., 1963, с. 17—30.
- Page J. H. Serotonin (5-hydroxytryptamine), the last four years. — «Physiol. Rev.», 1958, v. 38, p. 277—335.
- (Papez J.) Пейпц Дж. В. Висцеральный мозг, его строение и связи. — В кн.: Ретикулярная формация мозга. Международный симпозиум. М., 1962, с. 520—532.



- (Pennell R.) Пеннел Р. Биологические свойства сыворотки крови больных шизофренией. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 25—26.
- Petsche H., Stumpf Ch., Goglak G. The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. The control of hippocampus arousal, activity by the septum cells. — «Electroenceph. clin. Neurophysiol.», 1962, v. 14, p. 202—211.
- Pletscher A., Gey K. F. The effect of chlorpromazine on the pharmacological changes of 5-hydroxytryptamine- and noradrenalin content in the brain. — «Med. Exp.», 1960, 2, p. 259—265.
- Potter L. T., Axelrod J. Studies on the storage of norepinephrine and the effect of drugs. — «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1963, v. 140, p. 199—206.
- Pscheidt G. R. Brain biogenic amines, EEG and drug effect in developing rabbits. — «Fed Proc.», 1965, v. 24, p. 396.
- Randall L. O., Bagdon R. E. Pharmacology of iproniazid and other amine oxidase inhibitors. — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1959, v. 80, p. 626—642.
- Revzin A. M., Costa E. Effects of exogenous serotonin on paleocortical excitability. — «Am. J. Physiol.», 1960, v. 198, p. 959—961.
- Rinkel M. Психологический аспект лизергинового психоза. — В кн.: Биохимия психозов. М., 1969, с. 68—76.
- Robertis E. Ultrastructure and cytochemistry of the synaptic region. — «Science», 1967, v. 156, p. 907—914.
- Role of brain serotonin in reserpine action. — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1957, v. 66, p. 609 — Aut.: P. A. Shore, A. Pletscher, E. G. Tomich, A. Carlsson, R. Kuntzman, B. Brodie.
- Roubíček J. Experimentální psychosy. Praha, 1967.
- Salamon J., Post J. Alpha-blocking and schizophrenia. I. Methodology and initial studies. — «Arch. gen. Psychiat.», 1965, v. 13, p. 367—374.
- Sandison R. A. Lysergic acid diethylamide. — «Brit. med. J.», 1966, v. 2, p. 48—49.
- Schildkraut J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. — «Am. J. Psychiat.», 1965, v. 122, p. 509—522.
- Schildkraut J., Efron D. H. The effects of 9-tetrahydrocannabinol on the metabolism of norepinephrine in rat brain. — «Psychopharmacol.» (Berlin), 1971, v. 20, p. 191—196.
- (Selye H.) Селье Г. На уровне целого организма. М., 1972.
- Shanthaveerappa T. R., Nandy K., Bourne G. H. Histochemical studies on the mechanism of action of the hallucinogens d-lysergic acid diethylamide tartrate (LSD—25) and d-2-bromo-lysergic acid tartrate (BOL—148) in rat brain. — «Acta Neuropathol.», 1963, N 3, p. 29—39.
- Shore P. A., Brodie B. B. LSD-like effects elicited by reserpine in rabbits pretreated with iproniazid. — «Proc. Soc. exp. Biol.», 1957, v. 95, p. 433—439.
- Sloane R. B., Hyghes W., Haust H. Catecholamine excretion in manic-depressive and schizophrenic psychosis and its relationship to symptomatology. — «Canad. Psychiat. Ass. J.», 1966, v. 11, p. 619.
- (Smythies J. R.) Смитис Д. Основные особенности молекул галлюциногенных веществ. — В кн.: Биологические исследования шизофрении. М., 1967, с. 78—80.



- Smythies J. R. Antun F.* The Biochemistry of psychosis. — «Scottish med. J.», 1970, v. 15, p. 34—40.
- Sofia R. D., Dixit B. N., Barry H.* The effect of  $\Delta_1$ -tetrahydrocannabinol on serotonin metabolism in the rat brain. — «Life Sci.», 1971, v. 10, p. 425—436.
- Sourkes T. L.* Catecholamine metabolism and some functions of the nervous system. — «Am. J. clin. Nutr.», 1963, v. 12, p. 321—329.
- Stein L., Wise C. D.* Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. — «Science», 1971, c. 171, p. 1032—1036.
- Stumpf Ch.* Drug action on septal and hippocampal units. — «Neuropsychopharmacology», 1964, v. 3, p. 241—244.
- The «Switch Process» in manic-depressive illness. — «Arch. Gen. Psychiat.», 1972, v. 27, p. 304—317. Aut.: W. Bunney, F. Goodwin., D. Murphy.
- Thomson K., Hendrie H.* Environmental stress in primary depressive illness. — «Arch. Gen. Psychiat.», 1972, v. 26, p. 130—132.
- Tissot R.* Connaissances expérimentales sur les monoamines et quelques syndromes psychiatriques. — In: Monoamines et système nerveux central. Symposium. Gèneve, 1962, p. 169—207.
- (*Twarog B. M.*) *Тварог Б.* Серотонин и его отношение к функциям мозга. — В кн.: Биохимия психозов. М., 1963, с. 141—155.
- Udenfriend S.* Biosynthesis and release of biogenic amines. Ed.: Von Euler, Rossel S., Uvnas B. Pergamon Press, 1966, p. 103—108.
- Unger S. M.* Mescaline, LSD, psilocybin and personality change. — «Psychiatry», 1963, v. 26, p. 111—125.
- Uptake and storage of catecholamines. — In: Mechanisms of release of biogenic amines. Pergamon Press, 1966, p. 102—123. Aut.: N. Kirshner, C. Holloway, W. J. Smith, A. G. Kirshner.
- Utena H.* Statistic behavior in methamphetamine intoxicated animals and its chemical correlates in the brain. — «Electroenceph. clin. Neurophysiol.», 1965, v. 18, p. 309—314.
- Votava Z., Glisson S., Himwich H.* Behavioral reaction of rats pretreated with reserpine to LSD-25. — «Int. J. Neuropharmac», 1967, v. 6, p. 543—547.
- Waser P. G.* Pharmakologische Wirkungsspektren von Halluzinogenen. — «Bull. Schweiz. Acad. med. Wiss.», 1971, v. 27, p. 39—57.
- Weil-Malherbe H.* The passage of catecholamines through the blood brain barrier. — In: Ciba found. symp. on adrenergic mechanisms. London, 1960, p. 421.
- Weiner J. B.* Differential diagnosis in amphetamine psychosis. — «Psychiat. Quart.», 1964, v. 38, p. 707—716.
- Wollemann M.* Métabolisme des médiateurs chimiques du système nerveux. Paris, Masson et akad. Kiado, 1970, p. 162.
- (*Wooldridge D. E.*) *Вульдридж Д.* Механизмы мозга. М., 1965.
- (*Woolley D. W.*) *Вулли Д.* Участие серотонина в психических процессах. — В кн.: Биохимия психоза. М., 1963, с. 156—168.
- Zeller F.* Monoamine oxidase. — In: Monoamines et système nerveux central. Gèneve, Paris, 1962, p. 51—57.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Введение . . . . .	5
Глава I. Эволюция взглядов на патогенез психических заболеваний . . . . .	7
Глава II. Современные представления о нейрохимической организации центральной нервной системы . . . . .	38
Глава III. Нейрохимические механизмы центрального действия психотомиметических веществ . . . . .	64
Нейрофармакологический анализ механизма центрального действия психотомиметиков . . . . .	73
Системное введение психотомиметиков . . . . .	74
Локальное введение психотомиметиков в различные отделы мозга . . . . .	78
Влияние ДЛК на активность отдельных нейронов ретикулярной формации среднего мозга и гиппокампа . . . . .	91
Обсуждение результатов нейрофармакологических исследований . . . . .	93
Особенности влияния психотомиметических препаратов на метаболизм и функции биогенных аминов . . . . .	110
Биохимические исследования . . . . .	110
Гистохимические исследования . . . . .	118
Обсуждение результатов биохимических и гистохимических исследований . . . . .	123
Общие принципы механизма центрального действия различных психотомиметиков . . . . .	128
Глава IV. Особенности реакций системы биогенных аминов мозга на экспериментальные стрессорные воздействия . . . . .	132
Глава V. Общие методические принципы исследования психически больных . . . . .	141
Глава VI. Нейрофармакологический анализ функционального состояния нейрохимических систем мозга у больных шизофренией . . . . .	149
Особенности функций нейрохимических систем мозга при различных типах и этапах течения шизофрении . . . . .	165
Исследование больных шизофренией с выраженными психотическими расстройствами на начальных этапах болезни . . . . .	168
Исследование больных шизофренией с выраженными дефицитарными расстройствами без признаков активного течения заболевания . . . . .	177
Исследование больных шизофренией при обострении психотических расстройств на фоне дефицитарной симптоматики . . . . .	185



Обсуждение результатов исследований больных с различными типами и этапами течения шизофрении . . .	188
Особенности функций нейрохимических систем мозга при некоторых синдромах шизофрении . . . . .	193
Глава VII. Некоторые особенности метаболизма биогенных аминов у больных шизофренией . . . . .	242
Глава VIII. Основные нарушения нейрохимических процессов мозга у больных шизофренией . . .	248
Глава IX. Нейрофармакологический анализ функционального состояния центральных нейрохимических систем при реактивных состояниях . . .	257
Особенности функционирования нейрохимических систем мозга при различных типах и этапах течения реактивных состояний . . . . .	262
Особенности функционирования нейрохимических систем мозга при реактивном ступоре . . . . .	271
Глава X. Особенности метаболизма биогенных аминов при реактивных состояниях . . . . .	282
Глава XI. Нарушения нейрохимических процессов мозга при реактивных психозах . . . . .	287
Глава XII. Нейрохимические механизмы патогенеза психических заболеваний . . . . .	292
Литература . . . . .	307

*Анохина Ирина Петровна*

**Нейрохимические механизмы  
психических заболеваний**

Редактор Ю. А. Александровский

Художественный редактор С. Большакова Корректор О. П. Зубарева  
Техн. редактор В. С. Артамонова Переплет художника Х. А. Степановой

Сдано в набор 27/XI 1974 г. Подписано к печати 7/I 1975 г. Формат бумаги 84×108<sup>1/32</sup> 10,0 печ. л. (условных 16,80 л.) 17,63 уч.-изд. л. Бум. тип. № 1. Тираж 5000 экз. МН-77. Цена 1 р. 22 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Заказ 1481. Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.

В вы



## ОПЕЧАТКА

В выходных данных цена указана ошибочно,  
следует читать 1 р. 24 к.

Истор. о. П. Зубарева  
И. А. Степановой  
1975 г. Формат бума-  
ж. 22 к. л. Бум. тип.  
пер. 6/8.  
прома при госу-  
дарств. изд-  
ва. 1.



1р.24к.



М. П. АННОУНОВ